



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: REGORAFENIBUM**

**INDICAȚIE:** *ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu: - neoplasm colorectal (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)*

**Data depunerii dosarului**

**16.05.2023**

**Numărul dosarului**

**15600**

**PUNCTAJ: 62 de puncte**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Regorafenibum

1.2. DC: Stivarga 40 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EX05

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 26 august 2013

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 3 flac. din PEID x 28 compr. film. (ambalaj multiplu)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 cu ultima actualizare din data de 30.08.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11382,39 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	135,50 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Stivarga

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu: - neoplasm colorectal (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)	Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.	Durata medie a tratamentului nu este menționată în RCP. Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice Inacceptabile.

## PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Regorafenibum pentru indicația „ **Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu: - neoplasm colorectal (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor,** a propus aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Precizăm că medicamentul cu DCI Regorafenibum este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind listat în P3: Programul național de oncologie, la poziția 135, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,

Medicamentul cu DCI Regorafenibum are adnotat simbolul „\*\*,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 31.05.2023, indicația terapeutică listată pentru DCI Regorafenibum este: „*Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib,*,”.

## 2. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Eficacitatea și siguranța clinică a medicamentului Stivarga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional, studiu cu protocol CORRECT, care a înrolat pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, cu progresie a bolii după eșecul tratamentului standard.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (OS – Overall Survival).

Criteriile secundare de evaluare au fost:

- supraviețuirea în absența progresiei bolii (PFS – Progression Free Survival),
- rata răspunsului tumoral obiectiv (ORR – Objective Tumour Response Rate)
- rata de control a bolii (DCR – Disease Control Rate).

La acest studiu au participat 760 de pacienți care au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra:

- regorafenib 160 mg (4 comprimate de Stivarga, fiecare conținând regorafenib 40 mg) pe cale orală, o dată pe zi asociat cu cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care)



- placebo asociat BSC, timp de 3 săptămâni de tratament, urmate de 1 săptămână fără tratament.

505 dintre pacienții înrolați au fost tratați cu regorafenib asociat cu cel mai bun tratament suportiv, iar 255 de pacienți au fost tratați cu cel mai bun tratament suportiv.

Doza zilnică medie administrată de regorafenib a fost de 147 mg. Administrarea terapiei a continuat până în momentul progresiei bolii sau al apariției unor efecte toxice inacceptabile.

S-a efectuat o analiză intermediară planificată în prealabil, pentru evaluarea eficacității în momentul în care au fost raportate 432 de decese.

Studiul s-a desfășurat în regim deschis după ce această analiză intermediară a supraviețuirii globale (OS), planificată în prealabil, a depășit limita de eficacitate prespecificată.

Caracteristicile celor 760 de pacienți randomizați au fost:

- vârsta medie: 61 de ani,
- 61% au fost bărbați,
- 78% au fost de rasă caucaziană
- toți pacienții au avut un indice de performanță (IP) ECOG la momentul inițial de 0 sau 1.

În timpul tratamentului cu Stivarga, în cazul unui procent de 11,4% dintre pacienți s-a raportat o valoare a IP ECOG  $\geq 2$ . Valoarea medie a duratei tratamentului și a dozei zilnice, precum și rata de modificare a dozei și de reducere a dozei au fost similare cu cele observate la pacienți cu o valoare raportată a IP ECOG  $\geq 2$ , cărora li s-a administrat placebo (8,3%). Majoritatea pacienților cu IP ECOG  $\geq 2$  au oprit tratamentul din cauza progresiei bolii.

Localizarea principală a bolii a fost:

- colonul (65%),
- rectul (29%)
- colon și rect (6%).

KRAS de tip mutant a fost raportat la 57% dintre pacienții incluși în studiu.

La majoritatea pacienților (52%) s-au administrat cel mult 3 cicluri anterioare de tratament pentru boala metastazată.

Tratamentul a inclus chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF și dacă pacientul prezenta gena KRAS de tip sălbatic, un tratament anti-EGFR.

Asocierea Stivarga la BSC a determinat obținerea unei creșteri semnificative a supraviețuirii, comparativ cu BSC, rezultând o valoare pentru HR de 0,774, respectiv o valoare a  $p=0,005178$  la testul log rank stratificat [95% ÎI 0,636, 0,942], mediana supraviețuirii globale (OS) fiind de 6,4 luni comparativ cu 5,0 luni (Tabelul 1 și Figura 1).

Mediana supraviețuirii în absența progresiei bolii (PFS) a fost semnificativ mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga în asociere cu BSC (indice de risc HR 0,494,  $p < 0,000001$ , Tabelul 1).

Rata de răspuns (răspuns complet sau răspuns parțial) a fost de 1% pentru pacienții tratați cu Stivarga și de 0,4% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p = 0,188432$  unilaterală).

Rata de Control a Bolii (DCR) (răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă) a fost semnificativ mai crescută la pacienții tratați cu Stivarga (41,0% față de 14,9%,  $p < 0,000001$ , unilaterală).

**Table 1: Efficacy results from the CORRECT study**

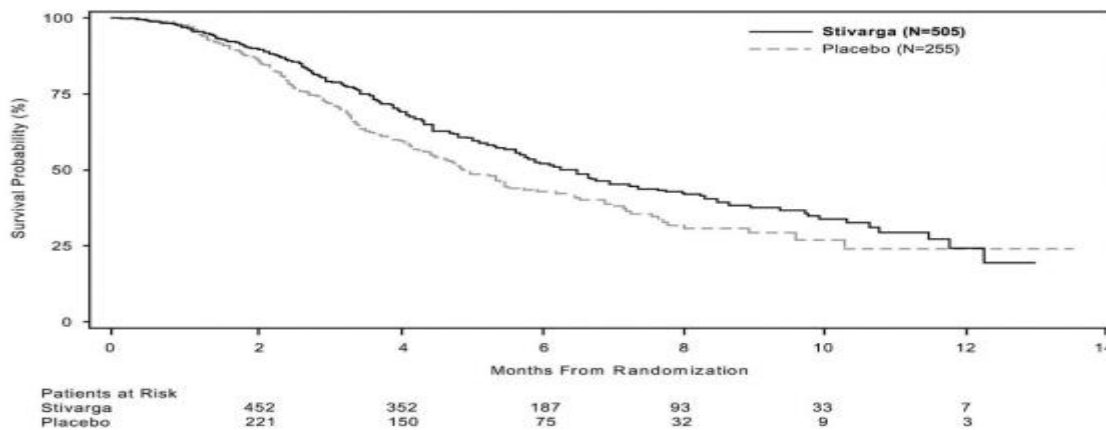
Efficacy parameter	Hazard ratio* (95% CI)	P-value (one-sided)	Median (95% CI)	
			Stivarga plus BSC <sup>§</sup> (N=505)	Placebo plus BSC <sup>§</sup> (N=255)
OS	0.774 (0.636, 0.942)	0.005178	6.4 months (5.9, 7.3)	5.0 months (4.4, 5.8)
PFS**	0.494 (0.419, 0.582)	<0.000001	1.9 months (1.9, 2.1)	1.7 months (1.7, 1.7)

<sup>§</sup>BSC Supportive Care

\* Hazard ratio < 1 favours Stivarga

\*\* based on investigator's assessment of tumour response

**Figure 1: Kaplan-Meier curve of OS**



Analizele de subgrup pentru OS și PFS efectuate în funcție de vârstă (< 65; ≥ 65), gen, IP ECOG, localizarea principală a bolii, timpul de la primul diagnostic de boală metastazată, tratamentul anterior administrat, liniile anterioare de tratament pentru boala metastazată și statusul mutației KRAS au arătat un efect favorabil al tratamentului cu regorafenib, față de placebo.



Rezultatele analizelor de subgrup privind supraviețuirea globală în funcție de statusul mutațiilor KRAS au evidențiat un efect favorabil al terapiei cu regorafenib, față de placebo, pentru pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic, în timp ce un efect numeric scăzut a fost raportat la pacienții cu tumori KRAS mutante; efectul favorabil al tratamentului regorafenib în ceea ce privește PFS a fost observat indiferent de statusul mutațiilor KRAS.

Indicele de risc (HR) (ÎI 95%) pentru OS a fost de 0,653 (0,476 la 0,895) la pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic și de 0,867 (0,670 la 1,123) la pacienții cu tumori KRAS mutante, fără o evidență de heterogenitate asupra efectului tratamentului (test de interacțiune nesemnificativă). Indicele de risc (HR) (ÎI 95%) pentru PFS a fost de 0,475 (0,362 la 0,623) la pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic și de 0,525 (0,425 la 0,649) la pacienții cu tumori KRAS mutante.

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo cu protocol CONCUR a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu Stivarga la 204 pacienți asiatici cu cancer colorectal metastazat (> 90% din Asia de Est) tratați anterior, la care s-a înregistrat progresia bolii după eșecul chimioterapiei pe bază de fluoropirimidină. Numai 59,5% dintre pacienții înrolați în studiul CONCUR au fost tratați anterior cu medicamente care țintesc VEGF sau EGFR. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost OS.

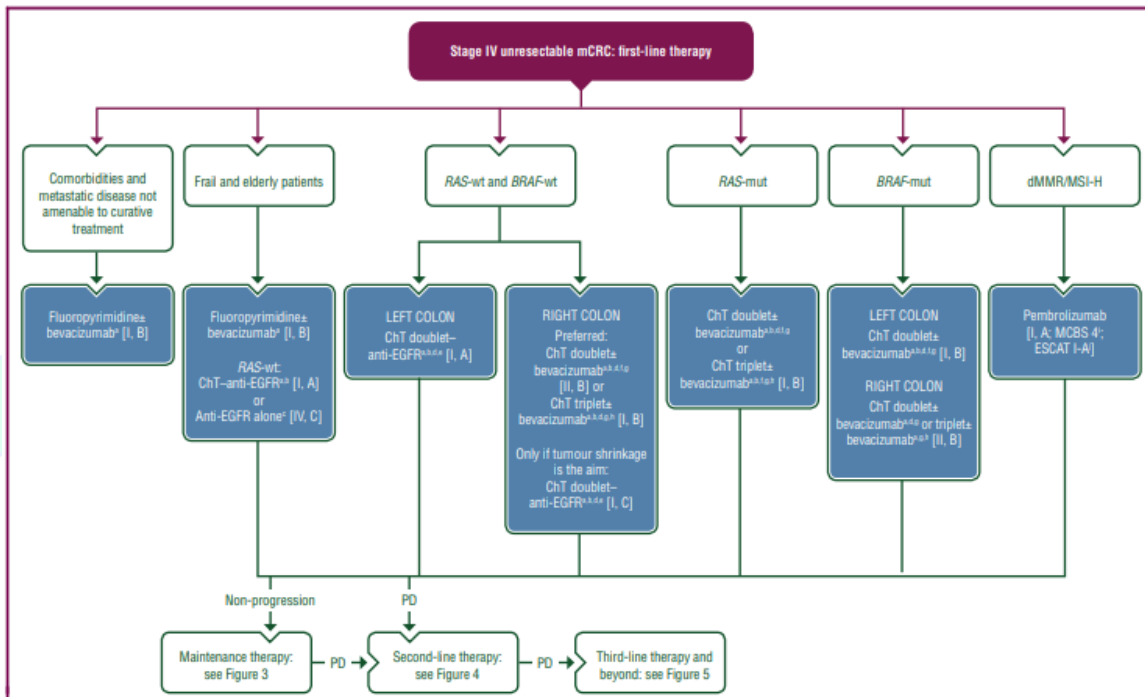
Asocierea de Stivarga la BSC a determinat creșterea supraviețuirii, comparativ cu placebo asociat BSC, cu un indice de risc de 0,550 ( $p = 0,000159$  la testul log rank stratificat), rezultând o mediană a supraviețuirii globale de 8,8 luni comparativ cu 6,3 luni [ÎI 95% 0,395, 0,765]. PFS a fost, de asemenea, mai mare la pacienții la care s-a administrat Stivarga asociat BSC (indice de risc: 0,311,  $p < 0,000001$ ), mediana PFS a fost de 3,2 luni pentru Stivarga comparativ cu 1,7 luni pentru placebo.

Profilul de siguranță al terapiei cu Stivarga asociat BSC în studiul CONCUR a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul CORRECT.

### **3. RECOMANDĂRILE GHIDULUI ESMO PRIVIND TRATAMENTUL CANCERULUI COLORECTAL METASTAZAT**

Recomandările privind prima linie de tratament, a doua linie de tratament, a treia linie de tratament și alte linii ulterioare de tratament pentru cancerul colorectal metastatic, sunt ilustrate în figurile următoare, fiind incluse în ghidul ESMO intitulat „*Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*”, disponibil on-line pe site-ul ESMO din data de 25 octombrie 2022.

**Figura nr. 2. Terapiile de linia I recomandate în cancerul colorectal metastatic nerezecabil**



Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; dMMR, deficient mismatch repair; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorine 5-fluorouracileirinotecan; FOLFOX, leucovorine 5-fluorouracileoxaliplatin; FOLFOXIRI, leucovorine5-fluorouracileoxaliplatineirinotecan; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI-H, microsatellite instability-high; mut, mutant; PD, progressive disease; PS, performance status; S-1, tegafuregimeracileoteracil; wt, wild-type.

<sup>a</sup> In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

<sup>b</sup> Additional details on treatments and drug combinations can be found under the section ‘Management of advanced and metastatic disease without potential conversion’ (subsections ‘First-line treatment’ and ‘Second-line treatment’).

<sup>c</sup> In frail or elderly patients unable to tolerate ChT whose tumours are left-sided and RAS-wt.

<sup>d</sup> FOLFIRI- cetuximab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FOLFOX4- panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; mFOLFOX6- panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 3<sup>i</sup>

<sup>e</sup> FOLFOX4 - panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; modified FOLFOX6 - panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 3; for FOLFIRI- cetuximab ESMO-MCBS v1.1 score: 4<sup>i</sup>

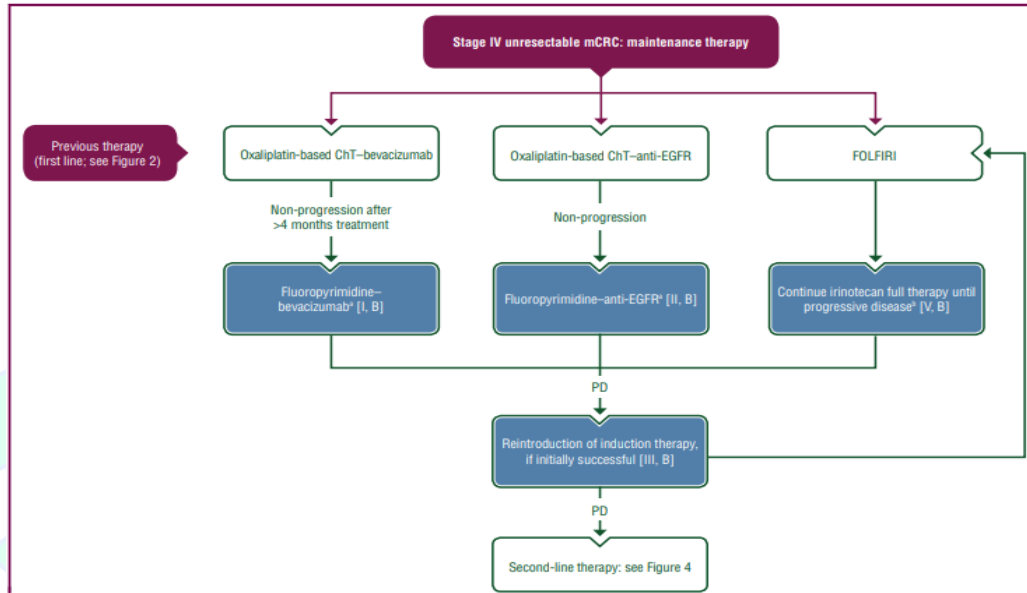
<sup>f</sup> In a very selected population.

<sup>g</sup> CAPOX- or FOLFOX- ebevacizumab ESMO-MCBS v1.1 score: 1.<sup>i</sup>

<sup>h</sup> A triplet with FOLFOXIRI plus bevacizumab is an option for selected patients with good PS and without comorbidities [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2].<sup>i</sup>

<sup>i</sup> ESMO-MCBS v1.1165 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). <sup>j</sup> ESCAT scores apply to genomic alterations only.

**Figura nr. 3. Terapiile de întreținere recomandate în cancerul colorectal metastatic nerezecabil**

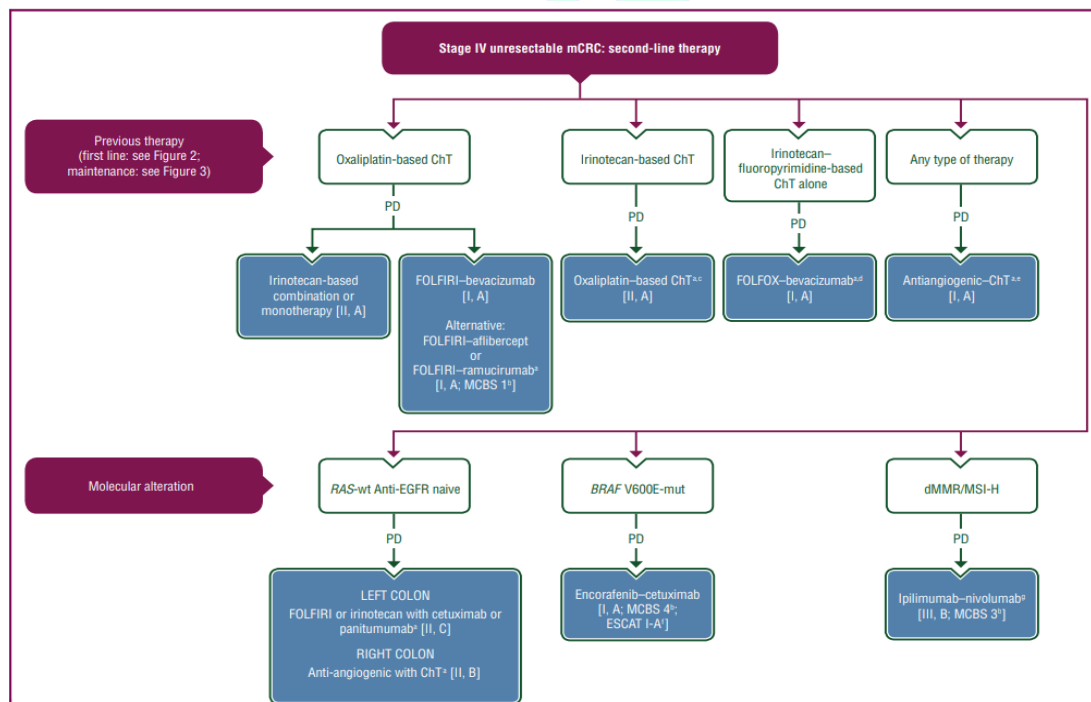


Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management. 5-FU, fluorouracil; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, leucovorine 5-fluorouracil-irinotecan, mCRC, metastatic colorectal cancer; PD, progressive disease; S-1, tegafuregimeracileoteracil.

<sup>a</sup> In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

<sup>b</sup> Due to the lack of a cumulative toxicity of FOLFIRI.

**Figura nr. 4. Terapiile de linia II recomandate în cancerul colorectal metastatic nerezecabil**





Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management. 5-FU, fluorouracil; CAPOX, capecitabineoxaliplatin; ChT, chemotherapy; dMMR, deficient mismatch repair; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorine5-fluorouracil-irinotecan; FOLFOX, leucovorine 5-fluorouracile oxaliplatin; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI-H, microsatellite instability-high; mut, mutant; PD, progressive disease; PTL, primary tumour location; S-1, tegafuregimeracileoteracil; wt, wild-type.

<sup>a</sup> In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

<sup>b</sup> ESMO-MCBS v1.1165 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>c</sup> FOLFOX or CAPOX, if no contraindications.

<sup>d</sup> Bevacizumab can be combined with ChT doublet (a fluoropyrimidine with oxaliplatin or irinotecan, depending on the first-line ChT backbone delivered) [I, A; ESMOMCBS v1.1 score: 1].

<sup>e</sup> With or without previous first-line treatment with bevacizumab and independently of RAS mutational status and the PTL.

<sup>f</sup> ESCAT scores apply to genomic alterations only.

**Figura nr. 5. Terapiile de linia III, sau de linii ulterioare recomandate în cancerul colorectal metastatic nerezecabil**

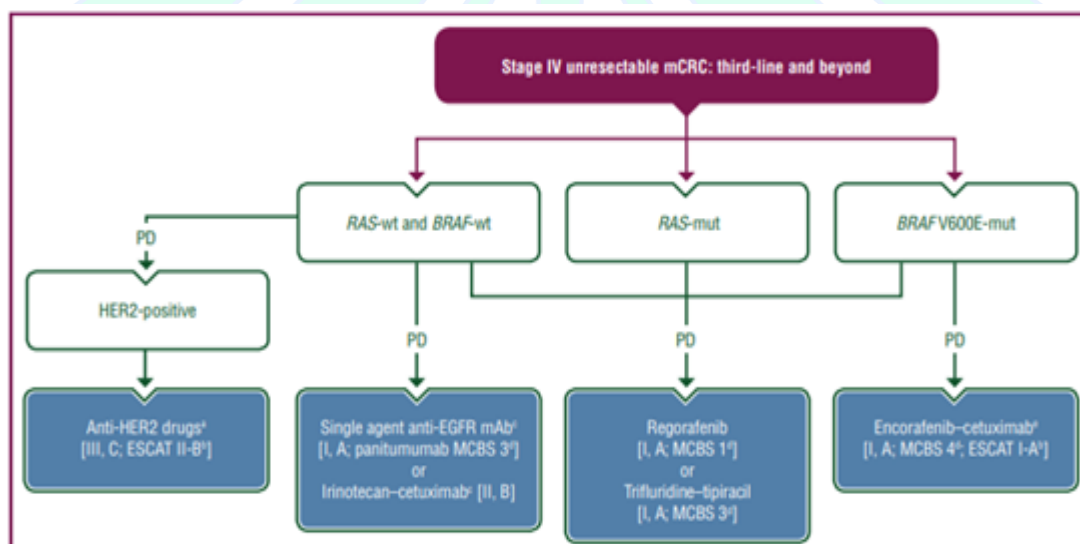


Figure 5. Management of stage IV unresectable mCRC in third-line therapy and beyond.

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management. EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mAb, monoclonal antibody; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; mut, mutant; PD, progressive disease; wt, wild-type.

<sup>a</sup> For a summary of recommended anti-HER2 regimens for mCRC see Supplementary Table S6, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.

<sup>b</sup> ESCAT scores apply to genomic alterations only.

Regorafenibul, inhibitor de multikinază, a dovedit eficacitate în cancerul colorectal metastatic rezistent la diverse terapii, conform rezultatelor unui studiu de fază III controlat cu placebo, demonstrând o creștere a mediei supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresia bolii, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv.

Existența unui beneficiu asupra supraviețuirii globale cu regorafenib în comparație cu placebo a fost confirmată printr-un alt studiu de fază III.



Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 aferente terapiei cu regorafenib au fost:

- sindromul mână-picior,
- hipertensiunea arterială,
- fatigabilitatea,
- diareea,
- hiperbilirubinemia,
- creșterea enzimelor hepatice
- erupția cutanată.

Tratamentul cu regorafenib ar reprezenta o opțiune terapeutică pentru pacienții cu boală refractară după chimioterapia standard cu 5-FU-irinotecan-oxaliplatină, asociată sau nu terapiilor anti-VEGF sau anticorpilor monoclonali anti-EGFR.

Terapia cu regorafenib se recomandă pentru pacienții tratați în prealabil cu fluoropirimidine, oxaliplatină, irinotecan și medicamente biologice, sau pentru pacienții tratați în prealabil cu oxaliplatină și irinotecan, care au înregistrat eșec la această terapie, recomandare în funcție de autorizările locale [I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 1].

Trifluridină tipiracil se recomandă pentru pacienții tratați în prealabil cu fluoropirimidine, oxaliplatină, irinotecan și medicamente biologice, dacă sunt disponibile, sau pentru pacienții tratați anterior cu oxaliplatină și irinotecan, la care s-a înregistrat eșec terapeutic [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3]. Trifluridină tipiracil este un tratament recomandat în funcție de aprobările locale.

Pentru pacienții pretratați, care prezintă mutația BRAF v600, se recomandă asocierea encorafenib și cetuximab ca terapie de linia a III-a [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].

Cetuximab sau panitumumab sunt recomandate ca monoterapie în cazul pacienților cu mutații RAS-wt și BRAF-wt care nu au fost tratați anterior cu anticorpi EGFR [I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 3].

Pentru pacienții care prezintă eșec la terapia cu irinotecan, se recomandă asocierea irinotecan-cetuximab [II, B].

Ghidul ESMO menționează și alte recomandări de tratament de linia a III-a, care nu sunt detaliate în acest raport.



## 4. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

### 4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

**HAS:** Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DCI Regorafenibum pentru indicația menționată la punctul 1.9. acordând un **beneficiu terapeutic scăzut**, dar care justifică rambursarea prin sistemul de sănătate francez pentru o categorie de pacienți inclusă în indicație reprezentată de pacienți care prezintă un scor ECOG între 0 și 1. Pentru altă categorie de pacienți inclusă în indicație, reprezentată de pacienți pentru care scorul de performanță ECOG are valoarea >1, Comisia pentru Transparență a acordat un beneficiu terapeutic insuficient.

Avizul Comisiei pentru Transparență a fost acordat în data de 14 mai 2014, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 23 martie 2015.

Cancerul colorectal este dpdv al frecvenței estimate la nivel mondial al treilea cancer la bărbați și al doilea la femei. Stadiul bolii la momentul diagnosticului reprezintă cel mai relevant factor prognostic.

Ratele de supraviețuire la cinci ani variază de la 93% pentru stadiul I la mai puțin de 10% pentru stadiul IV (metastatic).

În aproximativ 60% din cazuri, diagnosticul inițial este pus în stadiile avansate ale bolii, iar prognosticul și mediana supraviețuirii fără tratament este de aproximativ 6 luni.

Conform acestui raport, nu există tratamente autorizate pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic care au eșuat la fluoropirimidină, oxaliplatină, irinotecan și terapii țintite disponibile.

**Niciun medicament comparator nu a fost validat pentru Stivarga de către experții francezi.**

Dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei cu regorafenib analizate de către Comisia pentru Transparență au provenit din studiul clinic CORRECT denumit și studiul 14387.

Supraviețuirea globală, criteriul principal de evaluare, a fost definită ca reprezentând perioada cuprinsă între randomizare și decesul pacientului indiferent de cauză.

Supraviețuirea fără progresia bolii, reprezentând criteriul secundar de evaluare, a fost definită ca fiind perioada cuprinsă între randomizare și data progresiei bolii sau decesul pacientului din orice cauză.

Caracteristicile pacienților înrolați în studiu sunt prezentate în tabelul următor.

**Tabel nr. 2. Caracteristicile bolii (populația aflată în intenție de tratament)**

Characteristic	Placebo n = 255	Regorafenib n = 505
ECOG performance score before treatment, n (%)		
0	146 (57.3)	265 (52.5)
1	109 (42.7)	240 (47.5)
Histology, n (%)		
In situ adenocarcinoma	3 (1.2)	2 (0.4)
Adenocarcinoma	245 (96.1)	493 (97.6)
Mucous membrane carcinoma (colloid type) (more than 50% of mucous membrane carcinoma)	4 (1.6)	5 (1.0)
Adenosquamous carcinoma	1 (0.4)	1 (0.2)
Undifferentiated carcinoma	1 (0.4)	0
Unspecified carcinoma,	1 (0.4)	4 (0.8)
Primary site of the disease, n (%)		
Colon	172 (67.5)	323 (64.0)
Rectum	69 (27.1)	151 (29.9)
Colon and rectum	14 (5.5)	30 (5.9)
Missing Data	0	1 (0.2)
Stage on entry into the study, n (%)		
Stage IV	255 (100.0)	505 (100.0)
Previous anti-VEGF treatment <sup>a</sup> depending on CRF n (%)		
No	0	0
Yes	255 (100.0)	505 (100.0)
Time between initial diagnosis of metastatic disease and inclusion (weeks)		
Mean (range)	150.3 (10.4 to 553)	151.7 (18.1 to 837)
Median	128.5	133.1
Time between initial diagnosis of metastatic disease and inclusion (category) <sup>a</sup> n (%)		
< 18 months	49 (19.2)	91 (18.0)
≥ 18 months	206 (80.8)	414 (82.0)
Time between most recent progression/relapse and randomisation (weeks)		
Mean (range)	6.16 (0.3 to 52.1)	6.46 (0.1 to 50.0)
Median	4.56	4.99
Missing	9 (3.5)	30 (5.9)
KRAS Mutation, n (%)		
No	94 (36.9)	205 (40.6)
Yes	157 (61.6)	273 (54.1)
Unknown	4 (1.6)	27 (5.3)
BRAF Mutation, n (%)		
No	25 (9.8)	41 (8.1)
Yes	2 (0.8)	4 (0.8)
Unknown	228 (89.4)	460 (91.1)

Conform analizei efectuate de către experții francezi au fost obținute următoarele rezultate:

- în grupul tratat cu regorafenib comparativ cu grupul placebo:

- **mediana supraviețuirii globale** (criteriul principal de evaluare) a fost de 6,4 luni (196 zile, 95% CI [178 - 222 zile]) comparativ cu 5 luni (151 zile, 95% CI [134, 177]), reprezentând o diferență de 1,4 luni în favoarea terapiei cu regorafenib (HR = 0,774; 95% CI [0,636, 0,942], p = 0,005178).

- **mediana supraviețuirii fără progresie** a fost de 1,9 luni față de 1,7 luni, reprezentând un câștig de 6 zile în favoarea regorafenib (HR=0,494; 95% CI [0,419, 0,582], p<0,000001);



- boala a fost considerată a fi stabilă în cazul unui procent de pacienți de 42,8% față de 14,5%;
- un răspuns parțial la tratament a fost raportat pentru 5 pacienți (1,0%) din grupul cu regorafenib comparativ cu 1 pacient în grupul placebo (0,4%);
- procentul de răspuns obiectiv (răspuns complet și parțial) nu a fost diferit între cele 2 grupuri de pacienți (1,0% versus 0,4%;  $p=0,188432$ ). Nu s-a observat niciun răspuns complet.

Evaluarea calității vieții nu a sugerat nicio diferență între cele două grupuri de tratament.

Analiza principalelor caracteristici ale pacienților nu a permis identificarea factorilor predictivi de răspuns la tratament.

Nu există date pentru pacienții cu un status ECOG > 1.

Incidența globală a evenimentelor adverse grave considerate a fi legate de tratament a fost mai mare în grupul tratat cu regorafenib (11,8% și 3,6% în grupul placebo).

Principalele evenimente adverse observate cel mai frecvent (diferență  $\geq 10\%$ ) cu regorafenib comparativ cu placebo au fost:

- ✓ fatigabilitate (63% față de 46%),
- ✓ sindromul mână-picior (47,0% vs 7,5%),
- ✓ diaree (43% vs 17%),
- ✓ scădere ponderală (32% vs 11%),
- ✓ disfonie (32% vs 6%),
- ✓ hipertensiune arterială (30% vs 8%),
- ✓ erupție cutanată (29) % vs 5%),
- ✓ mucozități sau stomatită (29% vs 5%),
- ✓ febră (28% vs 15%),
- ✓ hiperbilirubinemie (20% vs 9%),
- ✓ sângerări (20% vs 7%)
- ✓ infecții (25% față de 14 %).

Concluziile evaluării Comisiei pentru Transparență au fost:

- ✓ eficacitatea terapiei cu regorafenib este modestă,
- ✓ toxicitatea terapiei cu regorafenib este semnificativă,
- ✓ se justifică rambursarea acestei terapii doar pentru pacienții tratați anterior cu toate tratamentele disponibile și care prezintă un scor de performanță ECOG de 0-1
- ✓ regorafenibul este o terapie de salvare.



Nivelul de rambursare propus de către Comisia pentru Transparență pentru tehnologia regorafenib a fost de 100%.

#### **4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate**

**NICE:** Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Regorafenibum a fost publicat pe site-ul Institutului Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE) la data de 8 februarie 2023, având nr. ta 866. Conform acestui document, terapia cu regorafenib se recomandă ca opțiune de tratament pentru pacienții cu diagnostic de neoplasm colorectal metastatic pretratați (chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, anti-VEGF și anti EGFR) sau când aceste terapii sunt inadecvate. Recomandarea de rambursare a tehnologiei regorafenib nu conține restricții față de RCP Stivarga.

Singura terapie aprobată pentru utilizare în regim rambursat în Marea Britanie pentru aceeași categorie de pacienți pentru care terapia cu regorafenib a fost autorizată de către Comisia Europeană este trifluridină tipiracil. După progresia bolii sub terapia cu trifluridină tipiracil singura opțiune de tratament existentă în practica clinică din Marea Britanie este reprezentată de cel mai bun tratament suportiv. În acest context, terapia cu regorafenib ar reprezenta o nouă opțiune de tratament.

Rezultatele studiilor clinice au evidențiat că regorafenib crește durata de viață a pacienților în comparație cu cel mai bun tratament de susținere. Nu există dovezi provenite din studiile clinice care să compare direct regorafenib cu trifluridină tipiracil. Comparația indirectă a terapiilor sugerează că regorafenib și trifluridină tipiracil prezintă eficacitate clinică similară.

În opinia experților institutului britanic estimările cost-eficacitate pentru terapia cu regorafenib se încadrează în ceea ce NICE consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, experții britanici recomandă utilizarea terapiei cu regorafenib în regim rambursat.

Dintre alternativele disponibile în regim rambursat pacienților cu neoplasm colorectal metastatic din Marea Britanie, Comitetul de experți ai institutului britanic au precizat următoarele terapii:

1. nivolumab cu ipilimumab
2. pembrolizumab
3. encorafenib cu cetuximab
4. cetuximab pentru tumorile care exprimă EGFR, RASwt
5. panitumumab pentru tumorile RASwt
6. trifluridine–tipiracil, după alte terapii disponibile



## 7. alte chimioterapii.

În ceea ce privește alegerea terapiei optime, experții clinicieni consultați de către Comitetul institutului britanic au subliniat că alegerea inițială a tratamentului depinde de prezența sau absența a 3 markeri moleculari: BRAF 600, RAS de tip sălbatic și deficiența de reparare a instabilității/nepotrării microsateliților (MSI/MMR).

Când acești markeri moleculari sunt prezenți, tratamentele biologice specifice și chimioterapia sunt de obicei oferite ca tratament de primă și a doua linie.

În absența acestor markeri moleculari, tratamentul de primă linie pentru cancerul colorectal metastatic este reprezentat de regimul FOLFOX (acid folinic + fluorouracil + oxaliplatin) sau de regimul CAPOX (capecitabină + oxaliplatin).

Tratamentele de linia a doua includ: irinotecan (numai după FOLFOX) sau FOLFIRI (acid folinic + fluorouracil + irinotecan).

Raltitrexed este o opțiune atunci când fluorouracilul și acidul folinic nu sunt considerate a fi adecvate.

Trifluridină tipiracil este recomandat de către NICE ca opțiune de tratament pentru cancerul colorectal metastatic (indiferent de prezența sau nu a marker-ilor moleculari) la pacienții adulți care au avut anterior tratament cu terapii disponibile, inclusiv chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină sau irinotecan, tratamente anti-VEGF și anti-EGFR sau când aceste terapii nu sunt considerate a fi adecvate.

Experții clinicieni au evidențiat că trifluridină tipiracil este utilizat în practica clinică ca terapie de linia a treia sau de linii ulterioare, atunci când nu există alte opțiuni de tratament activ pentru pacienții considerați eligibili.

**Medicamentul comparator pentru regorafenib validat de către experții institutului britanic este trifluridină tipiracil.**

Dovezile clinice analizate de către experții evaluatori ai institutului britanic au provenit din studiile clinice de fază III, CORRECT și CONCUR.

**SMC:** Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului Stivarga pentru indicația menționată la punctul 1.9. Acest raport, va fi disponibil în luna octombrie a anului 2023, conform informațiilor disponibile pe site-ul scoțian.

**IQWiG:** Medicamentul Stivarga a fost evaluat de către experții germani ai institutului IQWiG pentru indicația amintită la punctul 1.9., conform rapoartelor datate 2013 (A13-37), 2015 (A15-43) și 2016 (A16-06). Raportul datat 2016 reprezintă o completare a raportului din 2015. Dovezile clinice analizate de către experții germani au provenit



din cele 2 studii de fază III, CORRECT și CONCUR. Comparatorul validat de către evaluatorii germani a fost cel mai bun tratament suportiv. Conform ultimului raport publicat, există un indiciu de beneficiu adițional aferent terapiei cu regorafenib comparativ cu cel mai bun tratament suportiv, cuantificat ca fiind un beneficiu considerabil.

Însă doar Comitetul Federal Comun (G-BA) va decide existența unui beneficiu suplimentar aferent terapiei cu regorafenib raportat la cel mai bun tratament suportiv care ar justifica rambursarea prin sistemul de sănătate german, conform informațiilor prezentate în raport.

**G-BA:** Pe site-ul Comitetului Federal German sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului Stivarga ca terapie pentru pacienții cu cancer colorectal. Primul raport este datat 2014 și menționează că perioada de valabilitate a rezoluției este limitată la 1 octombrie 2015. Cel de-al doilea raport publicat este datat 17 martie 2016 și menționează că decizia datată 2014 este abrogată și că nu există niciun beneficiu terapeutic adițional alocat terapiei cu regorafenib. Acest raport este accesibil la următorul link: „[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2015-10-01-D-189\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf)„.

## **5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI REGORAFENIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Regorafenibum este rambursat în Marea Britanie și 16 state membre ale UE pentru indicația supusă prezentei evaluări, conform tabelului de mai jos.

**Tabel nr. 3 Rambursarea medicamentului Stivarga în statele membre UE și Marea Britanie pentru indicația supusă prezentei evaluări**

Nr. crt.	Țara	Compensare Da/Nu	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) Da/Nu
1.	Austria	Da	100%	Da
2.	Belgia	Da	94,34%	Da
3.	Bulgaria	Da	100%	
4.	Cipru	Da	100%	
5.	Croația	Da	100%	
6.	Republica Cehă	Da	100%	Da
7.	Finlanda	Da	100%	
8.	Franța	Da	100%	Da
9.	Grecia	Da	100%	
10.	Irlanda	Da	100%	
11.	Italia	Da	100%	
12.	Lituania	Da	100%	





13.	Luxemburg	Da	100%	
14.	Marea Britanie	Da	100%	
15.	Slovenia	Da	100%	
16.	Spania	Da	100%	
17.	Suedia	Da	100%	

## 6. COSTUL TERAPIEI

Comparatorul propus de către solicitant are DCI Combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) și DC Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimate filmate, respectiv DC Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimate filmate.

Acest medicament este inclus în Listă, în P3: Programul național de oncologie, la poziția 131, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,.

DCI Combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) are adnotat simbolul „\*\*”, aferent terapilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 31.05.2023, protocolul terapeutic pentru medicamentul cu DCI Combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) este următorul:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)**

### **I. INDICAȚIE:**

#### **A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior**

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

#### **B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior**

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/metastatică

Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat și tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2



## **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

### **1. Pentru indicația prevăzută la pct. A**

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre

acestea:

- chimioterapice antineoplazice\*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
- terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

\*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvantă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

### **2. Pentru indicația prevăzută la pct. B**

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente(\*) incluzând chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, săruri de platină, taxani sau irinotecan și terapia țintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv și/sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

\*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

## **II. CRITERII DE EXCLUDERE:**

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.



### III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

#### Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută la pct. B este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

**Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

Doza de inițiere	SC (m <sup>2</sup> )	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

#### Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

#### Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau nonhematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

**Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie**

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare <sup>a)</sup>
Neutrofile	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

a) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

**Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice**

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie febrilă</li> <li>• CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>) sau trombocitopenie (<math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament</li> <li>• CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință.</li> <li>• La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m<sup>2</sup>/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4).</li> <li>• Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată de două ori pe zi.</li> <li>• Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.</li> </ul>

\*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

**Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

Doza de inițiere	SC (m <sup>2</sup> )	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m <sup>2</sup> la 30 mg/m <sup>2</sup>					
30 mg/m <sup>2</sup>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m <sup>2</sup> la 25 mg/m <sup>2</sup>					
25 mg/m <sup>2</sup>	< 1,10	25 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	50 <sup>a)</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	$\geq 2,30$	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m <sup>2</sup> la 20 mg/m <sup>2</sup>					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	50 <sup>a)</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	$\geq 2,35$	50	2	1	100

a) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.



## *Grupe speciale de pacienți*

### *Insuficiență renală*

*Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.*

***Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30 - 59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl  $\geq$  90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice. Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.***

### *Insuficiență hepatică*

#### *Insuficiență hepatică ușoară*

*Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.*

#### *Insuficiență hepatică moderată sau severă*

*Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală  $> 1,5 \times$  LSN), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.*

***Proteinurie.** Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandelețelor reactive, înainte și în timpul tratamentului*

### *Toxicitate gastro-intestinală*

*DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.*

*Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice,*



precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

### **Femei aflate la vârsta fertilă**

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

### **Sarcina**

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

### **Fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

**Intoleranța la lactoză.** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de Lapp-lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.





#### **IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

##### **Tratamentul nu trebuie început dacă:**

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este  $< 1.5 \times 10^9/l$ ,

- valoarea trombocitelor este  $< 75 \times 10^9/l$ ,

- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

#### **V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală...**

Definiția comparatorului prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare este:

„comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz,

Așadar, având în vedere aspectele prezentate, **DETM consideră că medicamentul Lonsurf reprezintă un comparator adecvat pentru tehnologia Stivarga.**

În metodologia prezentată în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat sunt menționate următoarele aspecte:

„Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.



Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schema terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.,,.

Conform RCP Lonsurf,

- doza recomandată de Lonsurf pentru adulți, în monoterapie (...) este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.
- calculul dozei în funcție de suprafața corporală este prezentat în tabelul următor.

Doza de inițiere	SC (m <sup>2</sup> )	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

Pentru calculul costului terapiei s-a luat în considerare o suprafață corporală de 2 m<sup>2</sup>.

Dacă ne raportăm la o suprafață corporală de 2 m<sup>2</sup>, atunci pentru medicamentul Lonsurf doza zilnică recomandată corespunde unui număr de 8 comprimate, dintre care 4 cp de concentrație 15 mg/6,14 mg (2cpx2/zi) și 4 comprimate de concentrație 20mg/8,19mg (2cpx2/zi).





Conform CaNaMed (O.M.S. nr. 2408/2023 cu ultima completare din data de 30.08.2023),

- ❖ medicamentul Lonsurf de concentrație 15 mg/6,14 mg este condiționat în:
  - cutie cu blister Al/Al x 20 comprimate filmate, având un preț maximal cu TVA de 2514,25 lei (125,71 lei/cp).
  - cutie cu blister Al/Al x 60 comprimate filmate, având un preț maximal cu TVA de 7401,01 lei (123,35 lei/cp).
- ❖ medicamentul Lonsurf de concentrație 20mg/8,19mg este condiționat în:
  - cutie cu blister Al/Al x 20 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3328,71 lei (166,43 lei/cp).
  - cutie cu blister Al/Al x 60 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 9844,41 lei (164,07 lei/cp).

**Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Lonsurf este 152.330,142 lei [10 zile x (4cp x166,43 + 4cp x 125,71) x 365/28].**

**Costul terapiei cu Stivarga pentru 1 an de zile este 148.372,5 lei (4x135,50 x 21 x 365/28).**

**Impactul bugetar este -2,59 %.**

Conform legislației O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, se acordă 15 puncte pentru situația în care DCI generează între 5% economii și până la 3% costuri, evaluarea fiind efectuată utilizând criteriile tabelului nr. 4.

## 7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie - NICE	15
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
<b>Costul terapiei</b>	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15
<b>TOTAL: 62 de puncte</b>	



## 8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Regorafenibum cu indicația: „ *Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu: - neoplasm colorectal (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor,,* înrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

### Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat
5. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 14 mai 2014
6. NICE, Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer, Technology appraisal guidance, Published: 8 February 2023  
[www.nice.org.uk/guidance/ta866](http://www.nice.org.uk/guidance/ta866)
7. SMC, Statement of Advice: regorafenib (Stivarga®) 40mg film-coated tablets (No: 1118/15), 9 October 2015
8. IQWiG, [https://www.iqwi.de/en/search/#searchQuery=query=stivarqa&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.l](https://www.iqwi.de/en/search/#searchQuery=query=stivarqa&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en&facet.filter.content_type=all)
9. G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2015-10-01-D-189\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf),.
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Stivarga
11. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2022

Raport finalizat la data de: 14.09..2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU