

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ПО ПРЕПАРАТУ СТИВАРГА® (РЕГОРАФЕНИБ)

Фаза исследования	Название исследования	On-label / Off-label	Суть	Основные результаты
1 Ib (50 пациентов)	REGONIVO	Off-Label	Комбинация регорафениб + ниволумаб: оценка эффективности и безопасности комбинации у пациентов с колоректальным раком или раком желудка	Медиана ОВ: КРР, не достигнута; РЖ, 12.3 месяцев Медиана ВБП: КРР, 7.9 месяцев; РЖ, 5.6 месяцев ЧОО: Все, 40%; мКРР, 33.3%; РЖ, 44%
2 II (123 пациента)	ReDOS	Off-Label	Пониженная стартовая доза регорафениба: 80 мг (1-я неделя 1-го месяца терапии) - 120 мг (2-я неделя 1-го месяца терапии) - 160 мг (1-я неделя 1-го месяца терапии) и сравнительная оценка более низкой стартовой дозы со стандартной стартовой дозой у пациентов с рефрактерным мКРР	Количество пациентов, начавших 3-й курс терапии регорафенибом составило: 43% в группе пониженной дозировки (80мг-120мг-160мг) и 26% в группе стандартной дозировки регорафениба (160 мг) Медиана ОВ: 9,8 месяца (эскалация дозы), 6,0 месяца (стандартная доза) Медиана ВБП 2,8 месяца (эскалация дозы), 2,0 месяца (стандартная доза)
3 II (60 пациентов)	REGOCC	Off-Label	Регорафениб 120 мг/сут с возможностью эскалации дозы до 160 мг/сут со 2-го Цикла терапии у пациентов с мКРР в Японии	Первичная конечная точка: ЧКЗ - 38.3 (90% CI: 28.0, 48.7), медиана ОВ - 6.93, медиана ВБП - 2.45
4 II (180 пациентов)	REVERCE	Off-Label	Регорафениб – Цетуксимаб по сравнению с последовательностью Цетуксимаб – Регорафениб в 3-й линии: оценка эффективности и безопасности последовательности у пациентов в мКРР	Медиана ОВ - 17.4 месяца (Регорафениб-Цетуксимаб) 11.6 месяцев (Цетуксимаб-Регорафениб), Медиана ВБП2 - 5.2 месяца (Цетуксимаб) 1.8 месяцев (Регорафениб)
5 II (98 пациентов)	REARRANGE	Off-Label	Регорафениб (160 мг 1 неделя приёма, 1 неделя перерыв), оптимизация дозы регорафениба и оценка переносимости препарата при уменьшенной дозировке или прерывистом приеме у пациентов с рефрактерным мКРР	Первичная конечная точка - не достигнута. Средняя продолжительность лечения - 3,2 месяца в стандартной группе, 3,7 месяца - уменьшенная доза, 3,8 месяца - прерывистая дозировка. Медиана ВБП не различалась в группах (примерно 2 месяца).
6 III, РКИ (760 пациентов)	CORRECT	On-Label	Регорафениб vs плацебо (+ ОПТ) - исследование на американской и европейской популяциях	Достигнута первичная конечная точка по Общей Выживаемости Медиана ОВ: 6.4 vs 5.0 месяцев

7	III, РКИ (204 пациента)	CONCUR	On-Label	Регорафениб vs плацебо (+ ОПТ) - исследование на азиатской популяции	Достигнута первичная конечная точка по Общей Выживаемости Медиана ОВ: 8.8 vs 6.3 месяцев
8	III (363 пациента)	IMblaze370	On-Label	Атезолизумаб+Кобиметиниб vs Атезолизумаб vs Регорафениб (Регорафениб использовался в качестве плацебо, однако показал результаты лучше чем комбинация Атезо+Коби и не хуже чем монотерапия Атезолизумаба)	Первичная конечная точка по Общей Выживаемости не достигнута Медиана ОВ: 8.87 vs 7.10 vs 8.51 месяцев Медиана ВБП: 1.91 vs 1.94 vs 2.0 месяцев
9	IIIb (2872 пациента)	CONSIGN	On-Label	Оценка безопасности регорафениба (были российские пациенты)	Первичная конечная точка: безопасность Вторичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования (согласно оценке исследователями) Медиана ВБП: 2.7 месяцев
10	III (88 пациентов)	RadioCORRECT	On-Label	У части пациентов из исследования CORRECT с метастазами в лёгкие применялась лучевая терапия совместно с регорафенибом - Апостериорный анализ когорты пациентов с мКРР, получавших лечение регорафенибом в рамках плацебо-контролируемого исследования III фазы CORRECT	Кавитация метастазов в легкие - новый рентгенологический маркер благоприятного исхода.
11	Исследование РКП (1037 пациентов)	CORRELATE	Off-Label	Проспективное международное наблюдательное исследование безопасности и эффективности Регорафениба в реальной клинической практике с применением различных дозировок препарата (группы 160, 120, 80 мг)	Медиана ОВ: 7.6 месяцев Медиана ВБП: 2.8 месяцев
12	Часть французского АТУ, Исследование РКП (654 пациента)	REBECCA	On-Label	Большую эффективность от применения препарата Регорафениб (медиана ОВ - 9,2 месяца, 6-месячная ОВ - 67%) получили пациенты со статусом ECOG 0, ≥ 18 с момента постановки диагноза, стартовой дозой 160 мг, < 3 метастатических очагов, с диким типом KRAS и отсутствием метастазов в печень). Оценка эффективности и безопасности регорафениба в реальной клинической практике у пациентов с мКРР во Франции	Медиана ОВ: 5.6 месяцев Медиана ВБП: 2.7 месяцев

13	Исследование РКП (435 пациентов)	CORECT	On-Label	Регорафениб у предлеченных таргетной терапией пациентов в Чехии	Медиана ВБП: 3.5 месяца (3.2–3.7), медиана ОВ: 9.3 месяца (7.9–10.7)
14	Японское ПМИ (1227 пациентов)	Japanese Post Marketing Study	On-Label	Оценка эффективности и безопасности регорафениба/Стиварги, у пациентов прогрессирующих на химиотерапии, в реальной клинической практике	Медиана ОВ: 6.9 месяцев Медиана ВДНЛ: 2.2 месяцев
15	Немецкое ПМИ (464 пациента)	RECORA	On-Label	Оценка эффективности и безопасности регорафениба в реальной клинической практике у пациентов с мКРР в Германии	12-месячная ОВ - 23,2% Медиана ОВ: 5.8 месяцев Медиана ВБП: 3.1 месяцев; ЧКЗ: 26.7%
16	Итальянское исследование РКП (100 пациентов)	REALITY	On-Label	Ретроспективное Итальянское исследование популяции пациентов с мКРР, достигших Общей Выживаемости ≥ 6 месяцев	Медиана ОВ: 11.5 месяцев
17	Ретроспективное наблюдательное когортное исследование реальной клинической практики с использованием базы данных Flatiron (280 отделений онкопомощи США, 2326 пациентов)	COLONGER	On-Label	COLONGER – первое настолько крупномасштабное исследование по данным реальной клинической практики, в котором описаны демографические и клинические характеристики пациентов с мКРР с длительным ответом на Регорафениб.	15 % пациентов, получавших Регорафениб, получали лечение в течение ≥ 5 месяцев (LTR5) 22 % пациентов, получавших регорафениб, получали лечение в течение ≥ 4 месяцев (LTR4) У пациентов с LTR5 медиана времени до прекращения приема Регорафениба составила 7,3 месяца У пациентов с LTR4 медиана времени до прекращения приема Регорафениба составила 6,0 месяцев Пациенты LTR5 и LTR4 имели схожие характеристики, включая благоприятные оценки общего состояния по шкале ECOG и схожий статус по биомаркерам.

18

Европейское исследование РКП
(355 пациентов)

RegoFlex

Off-Label

Применение в реальных условиях и результаты гибкого дозирования регорафениба у пациентов со злокачественным новообразованием толстой кишки (колоректальным раком) с метастазами в Европе

Результаты этого исследования в реальных условиях показывают, что в Бельгии, Франции и Италии у пациентов с мКРП чаще используется режим гибкого дозирования регорафениба, чем стандартный режим дозирования. Медианная продолжительность лечения была больше у пациентов, получавших ReDOS-подобный режим дозирования и режим дозирования с индивидуальным подбором дозы, чем у тех, кто получал стандартный режим дозирования (1,4 и 1,9 по сравнению с 1,0 месяца соответственно). В целом 49 и 60 % пациентов, получавших режим дозирования, подобный ReDOS, и режим дозирования с индивидуальным подбором дозы соответственно, прекратили прием регорафениба в дозе 120 мг/день. Средняя доза у пациентов, получавших режим дозирования, подобный ReDOS, была ниже, чем у тех, кто получал режим дозирования с индивидуальным подбором дозы (117,0 мг/день против 130,7 мг/день), тогда как медианная доза была такой же (120 мг/день). Большинство пациентов получили ≥ 3 циклов регорафениба; при этом наибольшая доля (93 %) была в группе дозирования с индивидуальным подбором дозы по сравнению с 67 и 64 % в группах с режимом дозирования, подобным ReDOS, и стандартным режимом дозирования соответственно.

*Данная информация предоставляется СПЕЦИАЛИСТАМ здравоохранения только по их запросу и только сертифицированными сотрудниками компании. Любое другое распространение запрещено. Данный материал содержит информацию о незарегистрированных на территории РФ показаний к применению препарата Стиварга®. Компания «БАЙЕР» рекомендует применять продукцию, производимую компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению.

Список сокращений:

ОВ, общая выживаемость; ВБП, Выживаемость без прогрессирования; ЧКЗ, частота контроля заболевания; ЧОО, частота объективного ответа; ВДНЛ, время до наступления неудачи исследования; ОПТ, оптимальная поддерживающая терапия; м(КРП), (метастатический) колоректальный рак; РЖ, рак желудка; (статус по) ECOG, (функциональный статус по) Eastern Cooperative Oncology Group; ПМИ, постмаркетинговое исследование; РКП, реальная клиническая практика; РКИ, рандомизированное клиническое; ATU, Autorisation Temporaire d'Utilisation - программа раннего доступа во Франции, позволяющее пациентам получить незарегистрированные жизненно важные препараты; мг, миллиграммы; KRAS, протоонкоген; ЛДГ, лактатдегидрогеназа; НЯ, нежелательное явление

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Материал подготовлен при поддержке компании АО «БАЙЕР» 11.2024.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 231 1200

PP-M_REG-RU-0010-1

Список литературы:

1. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion Phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020;38:2053–2061.
2. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. STIVARGA dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): A randomised, multicentre, open-label, phase 2 study *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1070–82.
3. Kudo T, et al. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl_4S):Abstr 821. Poster presented at ASCO-GI 2018.
4. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, Tsuji Y, Shinozaki K, Komatsu Y, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2019;30(2):259-265.
5. Argilés G, Margalef N, Valladares-Ayerbes M, Vieitez de Prado J, Grávalos C, Alfonso P, et al. O-026 Results of REARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for STIVARGA (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann. Oncol*. 2019;30.
6. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
7. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-29.
8. Eng C, Kim T, Bendell J, Argilés G, Tebbutt N, Di Bartolomeo M, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):849-861.
9. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, et al. STIVARGA for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: Results of the large, single-arm, open-label Phase IIIb CONSIGN study. *Oncologist*. 2019;24(2):185–92.
10. Ricotta, R., Verrioli, A., Ghezzi, S., Porcu, L., Grothey, A., Falcone, A., Van Cutsem, E., Argilés, G., Adenis, A., Ychou, M., Barone, C., Bouché, O., Peeters, M., Humblet, Y., Mineur, L., Sobrero, A. F., Hubbard, J. M., Cremolini, C., Prenen, H., ... Siena, S. (2016). Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: Post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open*, 1(6), Article e000111. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000111>
11. Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, de Groot JW, et al. Safety and effectiveness of STIVARGA in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur. J. Cancer*. 2019;123:146–54.
12. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, Burtin P, Tougeron D, Wallet J, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with STIVARGA in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;15(412). doi:10.1186/s12885-016-2440-9.
13. Kopeckova K, Buchler T, Bortlicek Z, Hejduk K, Chloupkova R, Melichar B, et al. Regorafenib in the Real-Life Clinical Practice: Data from the Czech Registry. *Target Oncol*. 2017;12(1):89-95.
14. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, et al. Large-scale, prospective observational study of STIVARGA in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019;24(7):e450–7.
15. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, Langen M, Dworschak KU, Fiala-Buskies S, et al. Clinical efficacy and safety of STIVARGA (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. *J. Clin. Oncol*. 2018;35:4.
16. Lai E, Puzzone M, Ziranu P, Cremolini C, Lonardi S, Banzi M, et al. Long term survival with STIVARGA: REALITY (Real Life in Italy) Trial – A GISCAD Study. *Clin. Colorectal Cancer*. 2021;20(4):e253–62.
17. Kim RD, et al. Poster presentation at ASCO GI Cancers Symposium 2024. Poster 48.18. Marc Peeters et al., Real world (RW) use and outcomes of regorafenib (REG) flexible dosing in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Europe. *JCO* 42, 47-47(2024).
18. Marc Peeters et al., Real world (RW) use and outcomes of regorafenib (REG) flexible dosing in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Europe. *JCO* 42, 47-47(2024).