



**Rekomendacja nr 122/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 3 grudnia 2012 r.**  
**w sprawie braku zasadności wydawania zgody**  
**na refundację produktu leczniczego**  
**„Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg,**  
**we wskazaniu leczenie raka jelita grubego”**

**Prezes Agencji rekomenduje** uznanie za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, iż Stivarga (regorafenib) w niewielkim stopniu (o około półtora miesiąca) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym, rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko o około tydzień przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: leczenie raka jelita grubego. Oceniany produkt leczniczy posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (FDA) i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani dostępny w żadnym innym kraju.

Zlecenie odnosi się do sprowadzenia omawianego produktu leczniczego w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia.



## **Problem zdrowotny**

W strukturze zachorowań na nowotwory, nowotwory jelita grubego zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni 11,9%, kobiety 10,3%). W 2007 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła 7 892 u mężczyzn i 6 352 u kobiet, co daje w sumie ok. 14,2 tys. populację chorych. W 2005 roku nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów nowotworowych. Z powodu tego nowotworu zmarło niemal 5 000 mężczyzn i ponad 4 300 kobiet. Zachorowalność i umieralność zwiększają się u obu płci wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych, przy czym wzrost jest szybszy u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego 62% występuje u osób powyżej 65. roku życia, podczas gdy u kobiet — 66% (zgony odpowiednio — 70% i 77%). Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75. roku życia. Rosnący trend umieralności utrzymuje się nawet powyżej 65. roku życia u mężczyzn, podczas gdy u starszych kobiet tempo wzrostu umieralności ulega zahamowaniu.

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane, chociaż niewątpliwymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne (szczegółowe omówienie niżej), gruczolowe polipy i niektóre choroby zapalne jelita grubego oraz czynniki środowiskowe (głównie dietetyczne). Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka.

## **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] przy założeniu, że pierwsze 3 linie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego obejmują stosowanie chemioterapii z udziałem fluoropirymidyn i oksaliplatyny oraz chemioterapii z udziałem fluoropirymidyn i irynotekanu lub odwrotnie, a następnie chorzy otrzymują jeden z leków anti- EGFR (cetuksymab lub panitumumab), w czwartej linii leczenia najczęściej w Polsce stosowane jest postępowanie objawowe.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Stivarga (regorafenib) jest inhibitorem kinazy, wskazanym do leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy (CRC), którzy byli wcześniej leczeni z zastosowaniem fluoropirymidyny, chemioterapii opartej na oksaliplatynie i irynotekanie, terapii anti- VEGF, a w przypadku stwierdzenia genu KRAS typu dzikiego, terapii anti-EGFR.

Produkt leczniczy dopuszczony jest do obrotu wyłącznie na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej we wskazaniu: leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy (CRC), którzy byli wcześniej leczeni z zastosowaniem fluoropirymidyny, chemioterapii opartej na oksaliplatynie i irynotekanie, terapii anti-VEGF, a w przypadku stwierdzenia genu KRAS typu dzikiego, terapii anti-EGFR.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez FDA (Food and Drug Administration, USA): 27 września 2012 r.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: obecnie brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Stivarga znajduje się na liście leków co do których złożony został wniosek o dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Wniosek został zwalidowany przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

## **Efektywność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego w Agencji przeszukiwania baz medycznych, do analizy włączono 16 publikacji. Spośród wybranych publikacji 6 okazało się dostępnych w bazach danych, w tym 3 to abstrakty konferencyjne. Odnalezione badania w formie pełnotekstowej były albo badaniami I fazy albo rekomendacjami.

Analiza przypisów w ramach odnalezionych publikacji doprowadziła do zidentyfikowania dodatkowego abstraktu dotyczącego badania III fazy (CORRECT), do którego odnosił się również ekspert kliniczny, a przedstawiającego wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, wielośrodowego badania nad skutecznością regorafenibu u pacjentów z rozsianym rakiem jelita grubego, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub w okresie ≤3

miesiący po zastosowaniu standardowego leczenia. Na podstawie tego badania regorafenib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki. W badaniu uczestniczyło 760 chorych; w jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali regorafenib oraz leczenie objawowe, w drugim placebo i leczenie objawowe (randomizacja 2:1).

W dniu 22 listopada opublikowano w *The Lancet* (Grothey 2012) publikację pełnotekstową dotyczącą wyników badania CORRECT.

Obiektywne odpowiedzi w wyniku zastosowanej terapii obserwowano u 1,6% chorych leczonych regorafenibem i 0,4% otrzymujących placebo. Mediana czasu do progresji (PFS) była minimalnie dłuższa w grupie badanej (1,9 vs 1,7 miesiący; HR=0,49 95%CI: 0,41-0,58; p<0,000001). Również mediana całkowitego przeżycia (OS) chorych była dłuższa w grupie leczonej regorafenibem (6,4 vs 5,0; HR=0,77 95%CI: 0,63-0,94; p=0,0051).

W ramach analizy subpopulacji, regorafenib wykazał przewagę w 24 z 25 podgrup, wyjątek stanowiła subpopulacja pacjentów z chorobą pierwotną (ang. *primary disease*) w okrężnicy i odbytnicy, z niewielką liczbą zdarzeń. W porównaniu z placebo, regorafenib wykazał większy wpływ na przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z rakiem okrężnicy (ang. *colon cancer*) HR=0,70 (95% CI: 0,56-0,89) niż w przypadku subpopulacji chorych z rakiem odbytnicy (ang. *rectal cancer*) HR=0,95 (95% CI: 0,63-1,43). Odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, wszystkie analizy subpopulacji wskazywały na korzyść płynącą ze stosowania regorafenibu z porównaniu z placebo, z wyjątkiem subpopulacji pacjentów z Europy Wschodniej, gdzie różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,58, 95% CI: 0,20-1,66). Regorafenib wykazał podobny efekt w zakresie PFS u chorych z rakiem okrężnicy (HR=0,55, 95% CI: 0,45-0,67) i pacjentów z rakiem odbytnicy (0,45, 95% CI 0,33-0,62).

W badaniu przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów oraz pomiary użyteczności stanu zdrowia przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D.

Wyniki wskazują, że jakość życia pacjentów przyjmujących regorafenib jest nieznacznie niższa od jakości życia pacjentów otrzymujących placebo.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Dane z badania CORRECT (Grothey 2012) wskazują, że profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny w przypadku stosowania regorafenibu w porównaniu z placebo. Ze względu na zdarzenia niepożądane, 61% pacjentów otrzymujących regorafenib wymagało czasowego zaprzestania podawania leku, a u 38% zredukowano dawkę. Z leczenia całkowicie zrezygnowano u 8,2% pacjentów, podczas gdy w grupie placebo jedynie u 1,2% chorych. Przyczyną rezygnacji z leczenia były najczęściej zmiany skórne.

Zgodnie z opracowaniem FDA (Summary Review), do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (≥30%) należały astenia/zmęczenie, zmniejszony apetyt, zmiany skórne o typie reakcja ręka-stopa (ang. hand-foot syndrome, HFSR)/zespół dłoniowo- podeszwy (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia, PPE), biegunka, zapalenie błon śluzowych, utrata wagi, infekcje, nadciśnienie oraz dystonia. Z kolei zdarzenia najcięższe to hepatotoksyczność, krwotok oraz perforacja przewodu pokarmowego.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Nie oszacowano wpływu na budżet płatnika publicznego. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez polskiego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: „jak na razie Stany Zjednoczone to jedyny rynek, na którym preparat Stivarga jest dopuszczony do obrotu [REDACTED] a oficjalna cena zbytu netto na tym rynku wynosiła dotychczas [REDACTED]”.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania regorafenibu.

**USA NCCN Guidelines Version 2.2013. Updates Colon Cancer - Chemioterapia zaawansowanego przerzutowego raka jelita grubego.**

Zgodnie z rekomendacją, w przypadku terapii po drugiej linii leczenia można zastosować cetuksymab lub panitumumab (u chorych z potwierdzoną dziką kopią genu KRAS – (ang. *wild type KRAS*) oraz irynotekan. W przypadku pacjentów, u których nie będzie możliwe przyjęcie terapii skojarzonej, należy rozważyć podanie cetuksymabu lub panitumumabu (u chorych z potwierdzoną dziką kopią genu KRAS) bez skojarzenia lub rozważyć zastosowanie regorafenibu (u chorych z mutacją genu KRAS).

W przypadku terapii po trzeciej linii leczenia można rozważyć podanie regorafenibu (jeśli nie był wcześniej podawany) lub zaproponować pacjentom uczestnictwo w badaniach klinicznych lub zapewnić najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*).

W komentarzu do wytycznych wskazano, iż regorafenib wykazał aktywność u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby/oporność na dotychczasowe standardowe terapie. Dlatego, w panelu dodano regorafenib jako dodatkową linię leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię. U pacjentów z mutacją (w genie KRAS), regorafenib może być stosowany w trzeciej linii leczenia. Natomiast w przypadku pacjentów z dziką kopią genu KRAS regorafenib może być stosowany jako trzecia lub czwarta linia leczenia.

**Europa, ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making (Schmoll 2012).**

Regorafenib jest podwójnie ukierunkowanym inhibitorem kinazy (VEGFR2-Tie2), który wykazał znaczną poprawę PFS i OS w trzeciej/ostatniej linii leczenia, w monoterapii w porównaniu z placebo. U pacjentów opornych na fluorouracyl, oksaliplatynę, irynotekan, przeciwciała anty-EGFR (tylko dzika kopia genu KRAS), bewacizumab i regorafenib, leczenie z zastosowaniem fluoropirymidyn i mitomycyny lub ponowne zastosowanie oksaliplatyny (i irynotekanu) przynosi bardzo ograniczoną poprawę u niektórych pacjentów leczonych w ostatniej linii. Jednak pomimo niskiej jakości dostępnych danych postępowanie takie może być uzasadnione w niektórych przypadkach.

**Podstawa prawna rekomendacji:**

Rekomendacja nr 122/2012 w sprawie braku zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenie raka jelita grubego” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2012 r., z art. 31 e ust.1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r. nr 164 poz 1027 z późn. zm) w związku z art. z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122 poz 696 z późn. zm) oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie braku zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenie raka jelita grubego” wydanego na podstawie art. 39 ust.4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w związku z art. 31h ust. 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie braku zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg we wskazaniu leczenie raka jelita grubego”
2. Raport Nr: AOTM-OT-0431-2/2012. Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenie raka jelita grubego. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego