

Opinia nr 8/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak odbytnicy (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak odbytnicy (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Oceniany wniosek dotyczy stosowania regorafenibu u pacjentów z rakiem odbytnicy. Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego w ramach ocenianego wskazania przyjęto założenie, że zawiera się ono częściowo we wskazaniu rejestracyjnym regorafenibu (rak jelita grubego).

Do analizy klinicznej włączono badania odnoszące się głównie do raka jelita grubego. W większości badań wskazano, że pacjenci z umiejscowieniem nowotworu w dystalnej części jelita grubego stanowili od 17 do 43% populacji. Istotnym ograniczeniem analiz jest jednak fakt, że badania odnosiły się do raka jelita grubego w stadium rozsiewu, natomiast we wniosku nie wskazano informacji nt. rozsiewu u pacjentów. Należy zatem zaznaczyć, że wyniki odnalezionych badań mogą nie przekładać się na rzeczywistą praktykę kliniczną w tym przypadku.

Wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych opisujących skuteczność regorafenibu w porównaniu z placebo wskazują na możliwą korzyść w leczeniu raka jelita grubego w stadium rozsiewu. Należy jednak wskazać, że wydłużenie przeżycia całkowitego nie przekraczało 1,5-2,5 miesiąca. Dla przeżycie bez progresji choroby różnica w porównaniu

z placebo wynosiła około 2.5 miesiąca. Wskaźniki te są niższe od wartości progowych wskazywanych jako istotne przez American Society of Clinical Oncology (ASCO) w ocenie wyników badań klinicznych w raku jelita grubego u chorych nie będących kandydatami do standardowej terapii drugiej lub trzeciej linii.

Należy zaznaczyć, że oceniany wniosek nie wskazuje, czy produkt leczniczy Stivarga stosowany będzie w terapii skojarzonej czy też monoterapii, co jest istotnym aspektem warunkującym skuteczność terapii.

Jedno z włączonych do analizy badań klinicznych (Lin 2018) wskazuje na wyższą skuteczność stosowania regorafenibu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do monoterapii regorafenibem. Wyniki dot. przeżycia całkowitego wskazują na możliwość większego wydłużenia OS w grupie leczenia skojarzonego (mediana OS wynosiła 20,9 (95% CI: 10,1-31,7) miesięcy w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95% CI: 8,3-12,3) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem).

Biorąc po uwagę koszty związane z finansowaniem wnioskowanej technologii oraz wątpliwą na ten moment korzyść kliniczną, brak jest podstaw do wydania pozytywnej opinii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak odbytnicy (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit.

Zależnie od lokalizacji i stopnia zaawansowania, objawy CRC różnią się. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Raka odbytnicy można zwykle wyczuć palcem podczas badania per rectum. Częściej pierwszym objawem raka tej części jelita jest niedrożność (jelito grube w tym odcinku jest węższe). Ogółem niedrożność jest pierwszym objawem w 6% przypadków raka jelita grubego. Masywny krwotok lub perforacja jelita zdarzają się rzadko.

Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5700 osób (ponad 3400 mężczyzn i ponad 2200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3100 zgonów (ok. 1800 mężczyzn i prawie 1300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8 u mężczyzn i 5,6/105/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7.

Raki odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8 dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Według danych otrzymanych z NFZ liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD10: C20 „Nowotwór złośliwy odbytnicy” (z rozszerzeniami), określone u pacjentów, jako rozpoznanie główne lub współistniejące:

- w roku 2015 – 44 061 pacjentów

- w roku 2016 – 44 430 pacjentów

- w roku 2017 – 40 278 pacjentów (dane na rok 2017 obejmują miesiące I – IX).

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta oraz poprawę jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć zatem można, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy ostatniej linii leczenia choroby.

W świetle wytycznych klinicznych i opinii ekspertów, alternatywną technologią medyczną mógłby stanowić produkt leczniczy Lonsurf zawierający substancję czynną triflurydyna/typiracyl. Stosowanie tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych (lek ten uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu rak jelita grubego (omawiane wskazanie zawiera się w tym wskazaniu) , co w świetle zapisów ustawowych neguje zasadność jego finansowania również w tym trybie).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Regorafenib (ROG) substancja czynna produktu leczniczego Stivarga jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), przerzutach (VEGFR3, PDGFR, FGFR) i odporności na guz (CSF1R).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- przerzutowy rak jelita grubego (mCRC), u pacjentów uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR;
- nieoperacyjne lub przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem;
- rak wątrobowokomórkowy, wcześniej leczony sorafenibem.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z rakiem odbytnicy (ICD10: C20) i wydaje się być wskazaniem pozarejestracyjnym. Niemniej jednak biorąc od uwagę aspekty kliniczne można uznać, że oceniane wskazanie ze względu na lokalizację, może zawierać się we wskazaniu wymienionym w pozycji pierwszej. Należy także wskazać, że zarejestrowane wskazanie tj. rak jelita grubego dotyczy postaci przerzutowej, tymczasem we wniosku brak jest natomiast informacji o rozsiewie.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W toku wyszukiwania nie odnaleziono badań, które dotyczyłyby nowotworu umiejscowionego w dystalnej części jelita grubego (rak odbytnicy), w związku z czym do analiz klinicznej włączono:

- 2 retrospektywne, dwuramienne badania opisujące skuteczność praktyczną:

- Lin 2018 –porównujące terapię regorafenib + chemioterapia (5-FU, oksaliplatyna, irynotekan, FOLFOX lub FOLFIRI) z monoterapią regorafenibem. W badaniu wzięło udział 57 pacjentów (gr. badana: 34, gr. kontrolna: 27), zaś mediana czasu obserwacji wynosiła 10,4 miesiąca w grupie badanej i 6,1 miesiąca w grupie kontrolnej; Wśród 17% pacjentów nowotwór znajdował się w dystalnej części jelita grubego.
- Moriwaki 2018 – porównujące regorafenib z terapią triflurydyna/typiracyl (TFTD). W badaniu wzięło udział 550 pacjentów (gr. badana: 223, gr. kontrolna: 327), zaś mediana czasu obserwacji wynosiła w grupie regorafenibu – 17,6 miesiąca, w grupie TFTD – 17,3 miesiąca.
- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami, w tym 3 obejmujące badania skuteczności klinicznej i 1 obejmujący badania skuteczności praktycznej:
 - Skarderud 2018 – 24 włączone badania, w tym 19 raportujących dane skuteczności i bezpieczeństwa, 3 raportujące tylko skuteczność i 2 raportujące tylko bezpieczeństwo. Liczebność populacji we włączonych badaniach wynosiła od 30 do 2864 pacjentów. Włączono 2 badana RCT III fazy (CONCUR i CORRECT, porównujące regorafenib do placebo), 3 badania II fazy, 10 badań prospektywnych i 9 badań retrospektywnych. Dwa badania retrospektywne porównują regorafenib z TAS-102. W większości badań badano regorafenib, jako terapię trzecią lub późniejszą, tylko jedno badanie dotyczyło monoterapii regorafenibem w leczeniu pierwszego rzutu.
 - Hofheinz 2016 – 3 kontrolowane randomizowane badania (CORRECT, CONCUR, RESOURCE) z 1764 pacjentami (641 otrzymywało regorafenib, 534 otrzymywało TAS-102 i 589 placebo; wszyscy otrzymali BSC).
 - Abrahao 2017 – 8 badań, w tym 2 porównujące leczenie regorafenibem vs placebo (badanie CORRECT – 760 pacjentów; podgrupy badania CONCUR – 81 pacjentów). W przeglądzie wskazano, że nowotwór umiejscowiony w dystalnej części jelita występował u 27-39% pacjentów w poszczególnych badaniach
 - Mercier 2017 – 12 retrospektywnych serii (702 pacjentów; 56,8% pacjentów z pierwotnym guzem zlokalizowanym w jelicie grubym, i 43,2% w odbytnicy).

Skuteczność

Wyniki badań pierwotnych

W badaniu Lin 2018 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 20,9 (95% CI: 10,1-31,7) miesięcy w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95% CI: 8,3-12,3) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,015$). Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) wynosiła 3,7 (95% CI: 2,2-5,2) miesięcy w grupie leczenia skojarzonego i 2,5 (95% CI: 1,7-3,4) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,009$). Łącznie 58,3% pacjentów pozostało przy życiu w obserwacji rocznej w grupie leczenia skojarzonego i 26,8% w grupie monoterapii regorafenibem.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,5 miesiąca (2,8-6,8) w grupie skojarzonego leczenia i 2,9 miesiąca (2,0-4,0) w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,037$). Odsetek kontroli choroby po trzymiesięcznym leczeniu wyniósł 47,1% (16/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 11,1% (3/27 pacjentów) w grupie monoterapii regorafenibem. Zakończenie leczenia regorafenibem było związane z postępem choroby: 70,6% (24/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 70,4% (19/27 pacjentów) w grupie monoterapii.

W badaniu Moriwaki 2018 mediana OS wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI, 6,8-9,2) w grupie regorafenibu i 7,4 miesiąca (95% CI, 6,6-8,3) w grupie TFTD. Nie było istotnej różnicy między obiema grupami (nieskorygowany współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) grupy TFTD do grupy regorafenibu, wyniósł 1,03; 95% CI: 0,85-1,26; $p=0,75$). W analizie z uwzględnieniem efektu predyspozycji (ang.

propensity score) dla OS, zaobserwowano podobne wyniki pomiędzy dwiema grupami (skorygowany HR=0,96, 95% CI: 0,78-1,18; p= 0,69). Ponadto, PFS i czas do osiągnięcia statusu ECOG \geq 2 były podobne w obu grupach (odpowiednio HR, 0,94 i 1,00), chociaż TTF był dłuższy w grupie TFTD niż w grupie regorafenibu (skorygowany HR=0,81; CI: 0,68-0,97; p=0,025).

Wnioski autorów przeglądów systematycznych

W publikacjach Skarderud 2018 oraz Abrahao 2017 wskazano, że regorafenib wywiera klinicznie istotny wpływ na PFS i OS w leczeniu opornego na leczenie mCRC. Kluczowe wyniki przeglądu:

- metaanaliza dla PFS wykazała znaczący efekt leczenia regorafenibu w porównaniu do placebo; wyższe o 60% prawdopodobieństwo wydłużenia PFS, HR (ang. hazard ratio, ilość hazardów)= 0,40 (95% CI: 0,26 0,63; p=0,02)
- metaanaliza dla OS wykazała znacząco większy efekt leczenia regorafenibem w porównaniu do placebo; wyższe o 33% prawdopodobieństwo wydłużenia OS, HR=0,67 (95%, CI: 0,48 0,93, p=0,08)

W przeglądzie systematycznym Hofheinz 2016 metaanaliza wykazała korzyść aktywnego leczenia względem kontroli dla OS:

- wyższe o 23% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CORRECT, HR=0,77 (95% CI: 0,64 0,94);
- wyższe o 1% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR, podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF, HR= 0,99 (95% CI: 0,48 2,03);
- wyższe o 52% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF i anti-EGFR, HR=0,48 (95% CI: 0,22 0,08);

oraz korzyść aktywnego leczenia względem kontroli dla PFS:

- wyższe o 51% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CORRECT, HR= 0,49 (95% CI: 0,42–0,58);
- wyższe o 71% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR, podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF, HR= 0,29 (95% CI: 0,14 0,61);
- wyższe o 65% prawdopodobieństwo wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF i anti-EGFR, HR=0,35 (95% CI:0,15 0,81).

Wyniki przeglądu Mercier 2017 i wykonana metaanaliza potwierdziły umiarkowaną skuteczność regorafenibu w późnym stadium mCRC w praktyce codziennej praktyki klinicznej poza próbami klinicznymi. Przyszła identyfikacja biomarkerów może pomóc w dalszym dostosowaniu tego leczenia w celu uzyskania maksymalnych korzyści klinicznych.

Bezpieczeństwo

W badaniu Lin 2018 w grupie leczenia skojarzonego regorafenib+chemioterapia 27 (79,4%) pacjentów, a w grupie monoterapii regorafenibem 18 (66,6%) pacjentów, doświadczyło działań niepożądanych któregośkolwiek stopnia. Zakończenie leczenia spowodowane działaniami niepożądanymi raportowano u 23,5% (8/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 25,9% (7/27 pacjentów) w grupie monoterapii regorafenibem.

W badaniu Moriwaki 2018 częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia co najmniej 3 była niższa w grupie regorafenibu niż w grupie TFTD (13% w porównaniu z 39%; p<0,001); w przypadku toksyczności niehematologicznej w stopniu co najmniej 3, była ona większa w grupie regorafenibu niż w grupie TFTD (47% vs. 13%; p<0,001). W badaniu tym przerwano terapię z powodu

toksyczności związanej z leczeniem u 54 (24%) pacjentów w grupie regorafenibu i 21 (7%) pacjentów w grupie TFTD ($p < 0,001$).

W publikacji Skarderud 2018 wskazano, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem regorafenibem były częste, ale typowe dla inhibitorów kinazy tyrozynowej o wielu celach i są w większości możliwe do opanowania. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa regorafenibu, potrzebne są dalsze badania w celu zbadania alternatywnych podejść do dawkowania regorafenibu oraz zbadania klinicznych i molekularnych biomarkerów, które mogą pomóc w wyborze najbardziej adekwatnych kandydatów do leczenia pacjenta

Zgodnie z ChPL Stivarga najpoważniejsze działania niepożądane leku to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenie. Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) to ból, zespół ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Stivarga została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w omawianym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Odnalezione badania dotyczą populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego, co stanowi ograniczenie dla możliwości wnioskowania na temat skuteczności leku we wskazanym wskazaniu, którym jest rak odbytnicy (ICD10: C20), w zleceniu brak jest szczegółowych informacji na temat obecności przerzutów. Ponadto w badaniach nie przedstawiono wyników dla subpopulacji w zależności od umiejscowienia nowotworu.
- Populacja w badaniu Moriwaki 2018 składała się tylko z pacjentów Japońskich, co może nie odzwierciedlać rzeczywistych warunków klinicznych dla populacji polskiej (autorzy zaznaczają, że nie obserwowano różnic między populacją Japońską i Zachodnią w kluczowych badaniach).
- Zgodnie z ChPL oraz dokumentami dołączonymi do wniosku dawka rogafenimu wyniosła 160 mg. Należy wskazać, że w badaniu Lin 2018 początkowo dawkę tąotrzymywało tylko 6 pacjentów (10% pacjentów).
- W badaniu Lin 2018 wyniki podane w tabeli 2 odbiegają od wyników przedstawionych w tekście dla czasu obserwacji i OS, na podstawie tekstu i wyników krzywej przeżycia przedstawionych w materiałach dodatkowych do artykułu przyjęto wartości przedstawione w tekście publikacji.
- Metaanalizy we wszystkich przeglądach dotyczących skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa opierają się na tych samych badaniach RCT III fazy CONCUR (Li 2015) i CORRECT (Grothey 2013).

Efektywność technologii alternatywnych

Odstąpiono od przedstawiania efektywności technologii alternatywnych z uwagi na fakt, że jedyną alternatywę dla stosowania regorafenibu stanowi lek, który uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu rak jelita grubego, wobec czego w świetle zapisów ustawowych nie jest możliwe jego finansowanie również w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta wynosi [redacted] netto ([redacted] brutto), przy założeniu dobowej dawki wynoszącej 4x 40 mg.

Z uwagi na negatywną rekomendację Prezesa Agencji dla leku Lonsurf odstąpiono od szacowania kosztów dla tej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Według danych otrzymanych z NFZ liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD10: C20 „Nowotwór złośliwy odbytnicy” (z rozszerzeniami), określone u pacjentów, jako rozpoznanie główne lub współistniejące:

- w roku 2015 – 44 061 pacjentów
- w roku 2016 – 44 430 pacjentów
- w roku 2017 – 40 278 pacjentów (dane na rok 2017 obejmują miesiące I – IX).

Według ekspertów klinicznych populacja docelowa może wynosić od 400 do 500 osób.

Przy założeniu zakresu liczebności pacjentów od 400 do 500 oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących organizacji:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2017;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016, ;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2015.

W wytycznych NCCN wskazano, że obecne postępowanie w rozsiałym przerzutowym raku odbytnicy i okrężnicy obejmuje różne leki, w połączeniu lub jako pojedyncze leki: 5-FU/LV, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, ziv-aflibercept, ramukirumab, regorafenib, triflurydyna/typiracyl, pembrolizumab i niwolumab.

Wytyczne ESMO 2016 nie wymieniają regorafenibu w leczeniu raka odbytnicy, w przypadku nowotworu miejscowego zalecają leczenie operacyjne, radioterapię, chemioradioterapię. W przypadku przerzutowego raka odbytnicy odsyłają to wytycznych dot. leczenia przerzutowego CRC

W wytycznych polskich wskazuje się natomiast, że zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6191.2017.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak odbytnicy (ICD10: C20) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C20)