



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita krętego
(ICD-10: C48)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

GIST (ang. gastrointestinal stromal tumours), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego cechujące się mutacjami aktywującymi m.in. w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA występują rzadko (do 200 nowych przypadków na rok), głównie u osób powyżej 50 roku życia. Zmiany zlokalizowane są najczęściej w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i mogą dawać przerzuty do otrzewnej oraz odległe. Leczenie GIST polega na resekcji zmian nowotworowych, a u pacjentów ze zmianami nienadającymi się do leczenia operacyjnego lub w przypadku postępu choroby po zabiegu na leczeniu farmakologicznym za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynibu (dwukrotnie – początkowo w dawce 400 mg/d, a w razie progresji na mniejszej dawce - w większej 800 mg/d) i sunitynibu 50 mg/d.

Pacjent, którego dotyczy wnioskowana terapia, cierpi na GIST jelita krętego. Przeprowadzono u niego resekcję częściową jelita krętego z guzem, wycięto wyrostek robaczkowy, zmiany guzkowe otrzewnej ściennej i trzewnej, a następnie leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem nie przyniosło wyleczenia. Po leczeniu sorafenibem obserwowano dalszą progresję choroby z pojawieniem się nacieków nowotworowych w miednicy małej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Regorafenib jest unikalnym inhibitorem wielu kinaz białkowych w tym VEGFR1, -2, -3, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, CSF1R, a także zmutowanej kinazy KIT, czynnika stymulującego onkogenzę w GIST i także po niepowodzeniu leczenia



imatynibem i sunitynibem. Regorafenib jest zarejestrowany i stosowany na świecie w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji imatynibu i sunitynibu. W wytycznych NCCN z 2019 roku i ESMO z 2018 roku zaleca się w III linii u chorych z GIST włączenie regorafenibu po leczeniu imatynibem i sunitynibem.

Najważniejsze badanie randomizowane 3. fazy GRID (Demetri i wsp., Lancet 2013) roku, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu z placebo, przeprowadzono u pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, z wyjątkiem innych leków z grupy inhibitorów VEGFR poza sunitynibem. Badanie 2. fazy (George i wsp. J Clin Oncol 2012), w którym stosowano regorafenib z powodzeniem u 34 chorych z zaawansowanym GIST o podobnej charakterystyce traktowało wcześniejsze leczenie sorafenibem jako kryterium wykluczające z udziału w badaniu. Dalsza obserwacja chorych wskazana na szczególne korzyści z tego leku u chorych z mutacją w genie kodującym KIT w egzonie 11 i tych z niedoborem SDH. Sytuacja kliniczna przedstawiona we wniosku, tzn. stan po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem stanowi sytuację szczególną, w której skuteczność podawania regorafenibu nie może być oceniona w wyżej wymienionych badaniach, zatem nie jest pewna. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 roku wskazują jednak na regorafenib i opcjonalnie sorafenib (wskazanie pozarejestacyjne) do stosowania w III linii leczenia, podkreślając potrzebę indywidualizacji leczenia u pacjentów, u których leczenie imatynibem i sunitynibem zakończyło się niepowodzeniem. Sorafenib jest lekiem obecnie refundowanym w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48). Wytyczne ESMO z 2018 roku oraz NCCN z 2019 roku u chorych z progresją na imatynibie i sunitynibie zalecają regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 z 4 tygodni cyklu terapii, a wymieniają sorafenib jako dalszą opcję terapeutyczną w leczeniu GIST, po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

W 2015 roku Rada Przejrzystości (decyzja nr 28/2015) i Prezes AOTMiT wydali negatywne opinie odnośnie refundacji regorafenibu (produkt Stivarga) w ramach Programu Lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Stivarga nie była dotychczas oceniana przez AOTMiT w wnioskowanym wskazaniu.

Przesłane 2 opinie ekspertów są niespójne. Jeden z nich ocenił, że u pacjenta nie ma wskazań do leczenia regorafenibem i sugerował włączenie chorego do badania klinicznego porównującego aksytynib z awelumabem. Ekspert prowadzący leczenie pacjenta, którego dotyczy wniosek, popierał wniosek

z powodu młodego wieku pacjenta, dobrego stanu ogólnego oraz dobrej odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie, uzasadniając podanie sorafenibu w III linii leczenia jego dostępnością w Polsce w 2018 roku. Pacjent, którego dotyczy wniosek, rozpoczął już terapię regorafenibem, otrzymując jeden cykl z dobrym efektem klinicznym.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie regorafenibu w badaniach nad GIST, podobnie jak innych leków o podobnym mechanizmie działania, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (najczęstsza przyczyna redukcji dawki), nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, braku apetytu, nudności, wymiotów, biegunki, zakażeń, hiperbilirubinemii, małopłytkowości. U pacjenta, którego dotyczy wniosek nie występowały istotne działania niepożądane.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oszacowane koszty wnioskowanego leczenia na 3 cykle po 4 tygodnie (3 opakowania, 84 tabl po 40 mg) są wysokie.

Liczba pacjentów o podobnej charakterystyce klinicznej, u których można będzie rozważyć taką terapię trudna jest do oszacowania, ale najpewniej będą to pojedyncze osoby w ciągu roku.

Konkurencyjność cenowa

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib. Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich odnośnie liczby pacjentów w Polsce potencjalnie kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w sposób analogiczny do rozpatrywanego pacjenta. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych w literaturze na ten temat. Wobec powyższego odstąpiono od analizy wpływu na wydatki podmiotu.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wytycznych, u pacjentów po niepowodzeniu 3 linii leczenia wymienia się możliwości leczenia operacyjnego, leczenie skojarzone oraz udział chorego w badaniach klinicznych, a także niekiedy powrót do leczenia imatynibem.

Główne argumenty decyzji

Przesłanką dla pozytywnej opinii jest znaczna poprawa stanu ogólnego chorego, po pierwszym cyklu leczenia regorafenibem, podczas gdy wcześniejsze leczenie 3 innymi inhibitorami kinaz białkowych, w tym imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, zakończyło się niepowodzeniem.

Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że w większości międzynarodowych wytycznych sorafenib nie jest rekomendowaną technologią w 3 linii leczenia GIST.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.112.2019, „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita krętego”, data ukończenia: 31 grudnia 2019 r.