



## Opinia nr 2/2020

z dnia 9 stycznia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), 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 2019 poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w populacji pacjentów cierpiących na GIST przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem.

Należy podkreślić, że badania kliniczne, na których oparto rejestrację Stivargi w GIST (Demetri 2013, George 2012) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, które nie mogły obejmować innych leków z grupy VEGFR (z wyjątkiem sunitynibu) w badaniu Demetri 2013 oraz sorafenibu w badaniu George 2012).

W głównym badaniu rejestracyjnym Stivargi Demetri 2013, porównującym regorafenib vs placebo, wykazano różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie: prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby, prawdopodobieństwa wydłużenia czasu do progresji choroby, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby i osiągnięcia wskaźnika kontroli choroby (definiowanego jako odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + choroba stabilna, powyżej 12 tygodni). Nie stwierdzono natomiast różnic istotnych statystycznie między regorafenibem a placebo w zakresie przeżycia



całkowitego, odsetka osób z odpowiedzią częściową oraz odpowiedzią obiektywną (odpowiedź całkowita + częściowa).

Według badania Demetri 2013 stosowanie regorafenibu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statycznie: wyższym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa o 44%, prawie ośmiokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki, pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej, ponad piętnastokrotnie wyższym ryzykiem łysienia, prawie pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia chrypy, prawie trzykrotnie wyższym ryzykiem anoreksji oraz sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki.

Należy zaznaczyć, że populacja ww. badania jest mniej przeleczona niż wnioskowana, a ponadto występuje niezgodność względem wcześniejszych linii terapii, co stanowi ograniczenie analizy.

Należy podkreślić, że schemat postępowania w leczeniu GIST w Polsce jest związany z aktualnym stanem finansowania leczenia. Obecnie w Polsce, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” istnieje możliwość stosowania sorafenibu w III linii leczenia, po niepowodzeniu stosowania imatynibu w I i sunitynibu w II linii. Natomiast regorafenib nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. Polskie wytyczne przystają do tego schematu finansowania (do stosowania w III linii leczenia zalecają: sorafenib, regorafenib, leczenie skojarzone, postępowanie zabiegowe, udział w badaniu klinicznym). Wytyczne zagraniczne zalecają natomiast w III linii leczenia po progresji na imatynibie i sunitynibie zastosowanie regorafenibu, zaś w IV linii terapii udział w badaniu klinicznym lub farmakoterapię (m.in. z zastosowaniem sorafenibu, w oparciu o niepewne dane). Tym samym kolejność terapii w III i IV linii leczenia jest odmienna między wytycznymi polskimi i zagranicznymi. Brak jest dowodów, że odwrócenie kolejności (sorafenib w III linii, zaś regorafenib w IV linii terapii) nie przyniesie korzyści zdrowotnych dla pacjenta. Mając na uwadze przesłanki związane z osobniczymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź pacjentów na leczenie różnymi substancjami z tej samej grupy leków, Prezes Agencji przychyła się do finansowania regorafenibu w ramach RDTL we wnioskowanej populacji, ze szczególnym wskazaniem na konieczność monitorowania odpowiedzi pacjentów na stosowane leczenie.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumours*, GIST) stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian – od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Objawy choroby są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego

krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi roczna ogólnowiatowa zapadalność na GIST wynosi ok. 1,5 na 100 000 osób. Zatem w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55 – 65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku. Odnosząc się do rokowania w GIST brak jest danych epidemiologicznych o tym, jak szybko, w ujęciu statystycznym, od rozpoznania choroby dochodzi do zgonu chorego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z aktualnymi standardami leczenia GIST w Polsce, wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej podstawą jest leczenie chirurgiczne zmian resekcyjnych. W sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego lub w przypadku stwierdzenia postępu choroby po zabiegu zaleca się stosowanie leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *Tyrosine-kinase inhibitor*): imatynibu i sunitynibu. Trzecia linia leczenia obejmuje postępowanie indywidualizowane (udział w badaniu klinicznym, sorafenib, regorafenib, leczenie skojarzone, postępowanie zabiegowe). Powyższy schemat postępowania nie jest w pełni zgodny z międzynarodowymi wytycznymi. Zgodnie z odnalezionymi zagranicznymi rekomendacjami standardem w leczeniu pacjentów cierpiących na GIST po progresji na imatynibie i sunitynibie jest regorafenib. Natomiast w IV linii leczenia GIST należy rozważyć: udział pacjenta w badaniu klinicznym; zastosowanie w oparciu o ograniczone dane: sorafenibu, nilotynibu, dasatynibu (dla pacjentów z mutacją D842V), pazopanibu lub ewerolimusu + TKI lub najlepsze leczenie podtrzymujące z ponownym wprowadzeniem wcześniej stosowanego, dobrze tolerowanego i skutecznego TKI w celu złagodzenia objawów choroby.

Produkt leczniczy Stivarga nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. Natomiast, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., aktualnie w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” istnieje możliwość stosowania sorafenibu w III linii leczenia, po niepowodzeniu stosowania imatynibu w I i sunitynibu w II linii.

Zgodnie z wnioskiem, populacja wnioskowana dotyczy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie obejmowało:

- resekcje guzów,
- leczenie farmakologiczne: I linia – imatynib, II – sunitynib, III – sorafenib. Po terapii sorafenibem wystąpiły przerzuty do miednicy małej,
- zabieg udrażniania przewodu pokarmowego.

Biorąc pod uwagę powyższe można przyjąć, iż alternatywną technologią medyczną dla ocenianej technologii jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *Best supportive care BSC*).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie 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). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych. W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego, podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego

i wątrobowokomórkowych; prawdopodobnie aktywność ta obejmuje działanie przeciwanngiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach *in vivo* regorafenib zmniejszył liczebność makrofagów związanych z nowotworem i wykazał właściwości przeciwprzerzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach *in vitro* oraz *in vivo* odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga, regorafenib jest zarejestrowany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:

- z przerzutowym rakiem jelita grubego 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,
- z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem,
- z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem. Natomiast badania kliniczne, na których oparto rejestrację Stivargi w GIST – Demetri 2013 (RCT: REG vs placebo, badanie typu *pivotal*) oraz badanie George 2012 (badanie dodatkowe, jednoramienne) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, które nie mogły obejmować:

- innych leków z grupy VEGFR z wyjątkiem sunitynibu w badaniu Demetri 2013
- sorafenibu w badaniu George 2012.

Zatem, oceniane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania regorafenibu we wnioskowanym wskazaniu.

#### *Skuteczność kliniczna*

Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności stosowania regorafenibu we wnioskowanym wskazaniu (populacja zgodna pod kątem linii leczenia ze zleceniem MZ).

#### *Bezpieczeństwo*

Nie odnaleziono badań odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania regorafenibu we wnioskowanym wskazaniu (populacja zgodna pod kątem linii leczenia ze zleceniem MZ).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

W głównym badaniu rejestracyjnym Stivargi Demetri 2013 (populacja mniej przeleczona niż określona zleceniem MZ, niezgodność wcześniejszych linii terapii), porównującym regorafenib vs placebo, wykazano różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie: prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby, prawdopodobieństwa wydłużenia czasu do progresji choroby, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby i osiągnięcia wskaźnika kontroli choroby (definiowanego jako odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + choroba stabilna, powyżej 12 tygodni).

Nie stwierdzono natomiast różnic istotnych statystycznie między regorafenibem a placebo w zakresie przeżycia całkowitego, odsetka osób z odpowiedzią częściową oraz odpowiedzią obiektywną (odpowiedź całkowita + częściowa).

Według badania Demetri 2013 stosowanie regorafenibu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie: wyższym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa o 44%, prawie ośmiokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki, pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej, ponad piętnastokrotnie wyższym ryzykiem łysienia, prawie pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia chrypy, prawie trzykrotnie wyższym ryzykiem anoreksji oraz sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga ogólny profil bezpieczeństwa regorafenibu opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2 872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga obejmują: ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenie.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 30\%$ ) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga należą: ból, zespół ręka-stopa, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioski, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejszym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność wnioskowania jest fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących populacji pacjentów cierpiących na GIST przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem. Mając na uwadze wnioskowane wskazanie (znaczne przeleczenie i zaawansowany etap choroby) w ramach kryteriów wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń w odniesieniu do wieku, wcześniejszych zabiegów chirurgicznych, lokalizacji zmiany pierwotnej i przerzutów, z chorobą zaawansowaną/uogólnioną/przerzutową. Niemniej jednak nie zidentyfikowano żadnych badań odpowiadających kryteriom włączenia do przeglądu systematycznego. Tym samym niemożliwe było przeprowadzenie oceny skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii w populacji zdefiniowanej zleceniem MZ.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych nie można było wskazać komparatora dla leku Stivarga. Zatem można przyjąć, że technologią alternatywną dla ocenianej interwencji jest brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care* BSC).

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych nie można było wskazać komparatora dla leku Stivarga. Ponadto, mając na uwadze fakt, że zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii

lekowej (założenie, że wykorzystano wszystkie dostępne refundowane terapie) jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej. Przy czym, z uwagi na brak możliwości zdefiniowania składowych takiego postępowania, odstąpiono od oszacowań w tym zakresie.

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

W związku z powyższym przedstawiono koszt stosowania regorafenibu na podstawie danych z wniosku Ministra Zdrowia.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 cykli terapii lekiem Stivarga dla jednego pacjenta wyniesie [REDAKTOWANE] brutto, zaś roczny koszt terapii (obejmujący 13 cykli) – [REDAKTOWANE] brutto.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, przewidywana liczebność populacji docelowej może wynosić kilkanaście osób rocznie. Zatem, z uwagi na brak wskazania dokładnej liczby pacjentów, oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w 2 wariantach: wariantie minimalnym – zakładającym liczebność populacji w wysokości 10 pacjentów oraz wariantie maksymalnym – 20 pacjentów. Ponadto przyjęto, że na roczną terapię składa się 13 podań leku. Obliczenia przeprowadzono dla kosztu regorafenibu wg danych z wniosku.

Reasumując, roczny koszt brutto terapii regorafenibem w zależności od liczebności populacji docelowej może wynieść od [REDAKTOWANE] brutto w wariantie minimalnym do [REDAKTOWANE] brutto w wariantie maksymalnym.

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

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia GIST począwszy od 3 linii terapii, w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, amerykańskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017, europejskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019, polskie.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi stosowanie regorafenibu zaleca się wcześniej niż w przypadku ocenianego wskazania, tj. w III linii leczenia po sunitynibie, a nie w IV, jak w analizowanym przypadku. Wytyczne nie odnoszą się do ścieżki terapeutycznej dotyczącej możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem. Jedynie polskie wytyczne, które wskazują na regorafenib i opcjonalnie sorafenib do stosowania w III linii leczenia, jako inne możliwości, w tym dalszej, terapii wymieniają: leczenie zabiegowe, skojarzone i udział chorego w badaniach klinicznych czy w wybranych przypadkach – powrót do kontynuacji leczenia imatynibem. Wytyczne zagraniczne natomiast odnoszą się do IV i dalszych linii leczenia GIST po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7003.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.112.2019, „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita krętego”, data ukończenia: 31 grudnia 2019 r.