

Opinia nr 68/2020

z dnia 18 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10 C17), 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 dwunastnicy (ICD-10 C17), 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 dwunastnicy (ICD-10: C17), 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.

Wzięto jednak pod uwagę wyniki badania rejestracyjnego (GRID) dla produktu Stivarga, które zostało 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). Należy jednak podkreślić, że populacja opisywana w badaniu nie odpowiada w pełni wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu wykazano różnice na korzyść ocenianej interwencji m.in. w zakresie: wydłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby, wydłużenia czasu do progresji choroby, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby i osiągnięcia wskaźnika kontroli choroby. Nie stwierdzono natomiast różnic istotnych statystycznie między regorafenibem a placebo w zakresie przeżycia całkowitego.

Istotnym jest również fakt, 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 choroby po terapii imatynibem i sunitynibem) zastosowanie regorafenibu, zaś w IV linii leczenia - udział w badaniu klinicznym lub farmakoterapię (m.in. z zastosowaniem sorafenibu, w oparciu o niepewne dane).

Mając na uwadze przesłanki związane z osobniczymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź pacjentów na leczenie różnymi substancjami z tej samej grupy leków, Prezes Agencji przychylił 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 dwunastnicy (ICD-10 C17) 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.).

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia, w ramach wcześniejszego leczenia zastosowano terapię imatynibem, sunitynibem i sorafenibem (toksyczność terapii).

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 reprezentuje 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 ogólnoswiatowa 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 może 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 wnioskiem, populacja wnioskowana dotyczy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie obejmowało leczenie farmakologiczne: imatynib, sunitynib, sorafenib (toksyczność terapii).

Odnalezione polskie wytyczne wskazują na regorafenib i opcjonalnie sorafenib do stosowania w III linii leczenia, natomiast jako inne możliwości, także dalszej terapii wymieniają: leczenie zabiegowe, skojarzone i udział chorego w badaniach klinicznych czy w wybranych przypadkach – powrót do kontynuacji leczenia imatynibem. Wytyczne zagraniczne natomiast nie odnoszą się do IV i dalszych linii leczenia GIST po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

Mając na uwadze informacje dot. wcześniejszego leczenia u rozpatrywanego pacjenta, zapisy wytycznych klinicznych oraz opinie ekspertów klinicznych uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

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.

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.

Oceniany produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem. Mając na uwadze, że wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie w III linii leczenia sorafenibu, wskazanie wnioskowane jest wskazaniem pozarejestracyjnym.

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.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga oceniano w międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (GRID) z udziałem pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), uprzednio leczonych 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynib i sunitynib). W badaniu udział wzięło 199 pacjentów.

W badaniu uzyskano następujące wyniki:

- Mediana przeżycia bez progresji (ang. progression free survival, PFS) (regorafenib vs. placebo) wynosiła 4,8 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$), HR= 0,268 (95% CI 0,185; 0,388).
- Względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było zmniejszone o około 73,2% u pacjentów leczonych regorafenibem w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo
- Czas do progresji (ang. time to progression, TTP) był IS dłuższy u pacjentów otrzymujących regorafenib, HR= 0,248 (95% CI 0,170; 0,364), a mediana TTP wyniosła 5,4 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$)
- Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) nie była osiągnięta w żadnej grupie, HR=0,772 (95% CI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$);

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych, w tym danych z 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 prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga obejmują ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforację przewodu pokarmowego i zakażenia.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga obejmują ból, zespół ręka-stopa, osłabienie/zmęczenie, biegunkę, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze oraz zakażenie.

Działania niepożądane leku występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów, krwotok, nadciśnienie tętnicze, dysfonia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zespół ręka-stopa, wysypka, osłabienie, zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie, ból głowy, drżenie, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, niezżyt żołądka i jelit, łysienie, sucha skóra, wysypka złuszcząca, skurcze mięśni, białkomocz, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Eksperti kliniczni odnieśli się pozytywnie do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

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.

Ocena konkurencyjności cenowej

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 miesięcy terapii lekiem Stivarga wyniesie [REDAKTOWANE]

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

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, przewidywana liczebność populacji docelowej może wynosić od 10 do 200 osób rocznie.

Koszty związane z finansowaniem przez 3 miesiące wnioskowanej technologii wskazanej populacji mogą wynosić [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu trwania leczenia.

Omówienie rekomendacji 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) 2020,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019,

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to u rozpatrywanego pacjenta – w III linii leczenia po sunitynibie. Wytyczne nie odnoszą się do 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 22.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1354.2020.AK), 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 dwunastnicy (ICD-10: C17), 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 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10: C17) oraz raportu nr OT.422.57.2020, „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy”, data ukończenia: 8 czerwca 2020r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/