



## Opinia nr 126/2020

z dnia 9 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg,

we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z GIST jelita czczego po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem. Odnaleziono natomiast opis przypadku leczenia regorafenibem GIST ściany żołądka, gdzie odnotowano częściową odpowiedź na leczenie, a następnie stabilizację choroby po wcześniejszym leczeniu imatynibem, sunitynibem, sorafenibem oraz imatynibem. W opisywanym przypadku leczenie kontynuowano przez 10 miesięcy, do momentu stwierdzenia dalszej progresji choroby.

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 dane niższej jakości). 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 przychyliła 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 á 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono wcześniejsze leczenie populacji docelowej, obejmujące: imatynib, sunitynib i sorafenib.

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

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT, kodujących błonowe receptory lub receptor. płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  – PDGFRA). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce swoista dla GIST.

GIST są rzadkim typem nowotworów, stanowiącym od 1% do 2% nowotworów przewodu pokarmowego ogółem. Szacunkowo w Polsce zapadalność roczna wynosi około 200-300 osób, obecnie w Rejestrze Klinicznym GIST odnotowano ponad 1 500 pacjentów.

Odsetek przeżyć pięcioletnich w zależności od wielkości zmiany, lokalizacji oraz indeksu mitotycznego wynosi 35–65%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to w populacji docelowej – w III linii leczenia po sunitynibie. Wytyczne nie odnoszą zastosowania regorafenibu po wcześniejszym leczeniu imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

Wobec powyższego uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga, lek jest wskazany 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, 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 GIST jelita czczego po terapii imatynibem, sunitynibem i 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 zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym, aczkolwiek jest zbieżne z zarejestrowanym – regorafenib po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem (niespójność dot. liczby linii terapii – w analizowanym przypadku IV linia z uwagi na wcześniejsze leczenie również sorafenibem).

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

Nie odnaleziono badań zgodnych ze zleceniem MZ, tj. dotyczących stosowania regorafenibu w IV linii u pacjentów z GIST jelita czczego.

Dla ocenianej interwencji odnaleziono jeden opis przypadku (Ługowska 2017), dotyczący 62-letniej pacjentki z rozpoznaniem GIST, zlokalizowanym w ścianie żołądka (czyli innej lokalizacji anatomicznej). Włączenie regorafenibu u opisywanej pacjentki nastąpiło po potwierdzonej progresji choroby i niepowodzeniu leczenia następującymi substancjami czynnymi:

- imatynibem w dawce standardowej (400 mg/dobę) oraz po eskalacji dawki (800 mg/dobę),
- sunitynibem w dawce zredukowanej ze względu na spodziewaną toksyczność leczenia (25 mg/dobę),
- sorafenibem w dawce standardowej (800 mg/dobę),
- imatynibem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii ADIC – antracykliny – doksorubicyna w połączeniu ze związkiem alkilującym – dekarbazyna.

Z uwagi na brak innych, bardziej adekwatnych dowodów, ww. opis przypadku włączono do analizy klinicznej.

#### *Skuteczność*

Po pierwszym kursie leczenia zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną (brak wskazania kryteriów diagnostycznych), uzyskując początkowo częściową odpowiedź na leczenie (PR), a następnie stabilizację choroby (SD).

Pacjentka kontynuowała leczenie regorafenibem przez 10 miesięcy, do momentu stwierdzenia dalszej, klinicznie istotnej progresji choroby w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy właściwej).

#### *Bezpieczeństwo*

Głównym obserwowanym działaniem niepożądanym w opisanym w publikacji przypadku był „zespół ręka-stopa” i biegunka w maksymalnym stopniu nasilenia równym 2, zgodnie z klasyfikacją CTCAE. Efekty uboczne obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

Zgodnie z ChPL Stivarga, ogólny profil bezpieczeństwa regorafenibu opiera się na danych pochodzących z badań obejmujących pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego oraz pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Najpoważniejsze działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy Stivarga to: ciężkie uszkodzenia wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenie.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ( $\geq 30\%$ ) leku 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 wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Europejska Agencja Leków (EMA) na etapie rejestracji oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do szerszego wskazania jako pozytywną. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stivarga przewyższają ryzyko, i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu w UE. Co do GIST, Komitet CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) zauważył, że prognoza jest pesymistyczna dla pacjentów, których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia. Wykazano, że u tych pacjentów lek Stivarga opóźnia nasilenie się choroby.

Według stanowisk dr n. med. Wiesława Bał, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy (ICD-10: C17) (nr OT.422.57.2020), relacja korzyści do ryzyka dla preparatu Stivarga (regorafenib) stosowanego we wskazaniu GIST jest pozytywna. Należy jednak zauważyć, że opinie eksperckie dotyczyły innej lokalizacji nowotworu.

#### *Ograniczenia*

- Odnaleziony opis przypadku jest dowodem niskiej jakości, zgodnie z hierarchią dowodów naukowych, wobec czego wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.
- Brak jest zgodności lokalizacji nowotworu pomiędzy odnalezioną publikacją a zleceniem Ministra Zdrowia, jednak przy nowotworach z rozpoznaniem histologicznym GIST lokalizacja odgrywa drugoplanową rolę.
- W publikacji nie określono dawki zastosowanej regorafenibu, wobec czego nie wiadomo czy zastosowane dawkowanie jest zgodne z planowanym do zastosowania w ramach RDTL.
- W publikacji nie podano również parametrów biochemicznych lub radiologicznych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności zastosowanej terapii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

## Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem regorafenibu.

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ z dnia 24.08.2020). Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Koszt 3 cykli terapii regorafenibem jednego pacjenta zgodnie z danymi ze zlecenia MZ wynosi ██████████ zł brutto.

### Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą ceną leku. Produkt leczniczy Stivarga nie znajduje się na aktualnym wykazie leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.), wobec czego nie ma możliwości porównania kosztów z wniosku do danych ogólnodostępnych.

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

Z uwagi na prawdopodobną populację docelową jaką stanowią uczestnicy programu lekowego, u których zastosowano III kolejne linie leczenia (imatynib, sunitynib, sorafenib) szacunki populacji przeprowadzono w oparciu o załącznik do Uchwały Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r., zgodnie z którym liczba pacjentów w trzeciej linii leczenia w 2019 roku wyniosła 72 osoby.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 72 pacjentów przez 3 cykle terapii wyniesie: ██████████ zł brutto.

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

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne następujących instytucji dot. leczenia GIST:

- Polskie Towarzystwo onkologii klinicznej – PTOK 2017,
- European Society for Medical Oncology – ESMO 2018,
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2.2020.

Odnalezione wytyczne jednoznacznie zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to we wnioskowanej populacji – w III linii leczenia po sunitynibie, za wyjątkiem wytycznych PTOK 2017, w których przywołano obowiązujący w kraju refundowany schemat leczenia w ramach programu lekowego, zgodnie z którym sorafenib stanowi III linię leczenia, a dowody na skuteczność mają niższy poziom niż te przemawiające za wykorzystaniem regorafenibu. W żadnym z dokumentów nie znaleziono informacji odnoszącej się do możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

## Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2047.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg, we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (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. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 256/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17) oraz raportu nr OT.422.13.2020 „Stivarga (regorafenib)

we wskazaniu GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)” Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.