



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 2/2021 z dnia 4 stycznia 2021 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia
esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane, we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wskazanie dotyczy pacjentki z rozpoznaniem raka jelita grubego, wyjściowo w stadium rozsiewu do wątroby (adenocarcinoma G2, pT3N0, obecna mutacja w genie KRAS). Zgodnie ze zleceniem pacjentka obecnie wyczerpała wszystkie możliwe linie leczenia dostępne w Polsce (w sumie 4 linie leczenia w latach 2017-2020). Z uwagi na utrzymujący się bardzo dobry stan kliniczny kwalifikowałaby się do leczenia regorafenibem. Leczenie regorafenibem jest zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków w tym wskazaniu, jest zalecane w wytycznych ESMO na tym etapie choroby oraz jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pacjentka spełniłaby również kryteria włączenia do badania CORRECT.

Produkt leczniczy Stivarga był oceniany w Agencji innych wskazaniach , przede wszystkim GIST przewodu pokarmowego. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie dla tych wniosków w sprawie finansowania analizowanej technologii w ramach procedury RDTL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wytycznych PTOK 2015 i ESMO 2016/ESMO2017 regorafenib zalecany jest do stosowania w trzeciej linii leczenia, natomiast w wytycznych NCCN 2018 regorafenib zalecany jest do stosowania w dodatkowej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię ekspercką można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.



Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Wyniki bezpośredniej metaanalizy badań oceniających skuteczność kliniczną wskazują na korzyści dla pacjentów przyjmujących regorafenib w porównaniu z placebo dla następujących punktów końcowych:

1. OS – HR: 0,67 (95%, CI: 0,48-0,93) w badaniach Zgang 2019, Sonbol 2019, Jing 2019, Skarderud 2018, Abrahao 2017; HR: 0,68 (95%, CI: 0,53–0,88) w badaniu Chen 2019; OR: 0,78 (95%, CI: 0,65; 0,94) w badaniu Xue 2018;
2. PFS – HR: 0,40 (95%, CI: 0,26–0,63) w badaniach Zgang 2019, Sonbol 2019, Jing 2019, Skarderud 2018, Abrahao 2017; HR: 0,41 (95%, CI :0,30–0,57) w badaniu Chen 2019; OR: 0,52 (95%, CI: 0,34; 0,79) w badaniu Xue 2018.

Z kolei wyniki metaanalizy badań skuteczności praktycznej potwierdzają umiarkowaną skuteczność regorafenibu w późnym stadium mCRC w codziennej praktyce klinicznej poza próbami klinicznym.

W badaniu CORRECT dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy wartości p 0,005178 ze stratyfikowanego testu log-rank, przy czym współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) wynosił 0,774 (95% CI 0,636, 0,942), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494; $p < 0,000001$). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wynosił odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,188432$, jednostronna). DCR (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p < 0,000001$, jednostronna).

Podobne wyniki uzyskano w drugim, międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CONCUR).

Bezpieczeństwo stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga 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 2872 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 to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia.

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

Efekty uboczne obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stivarga przewyższają ryzyko, i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu w UE. Komitet zauważył, że w przypadku raka okrężnicy i odbytnicy korzyści w postaci wydłużenia okresu przeżycia pacjentów są niewielkie, ale uznał, że przewyższają ryzyko u pacjentów, u których wyczerpano inne opcje leczenia.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii regorafenibem przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi [REDACTED]

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej.

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

Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące uczestników programu lekowego (LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO), u których zastosowano III i kolejne linie leczenia (TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM), zgodnie z którym liczba pacjentów w trzeciej linii leczenia w 2019 roku wyniosła 275 osób oraz załącznika do Uchwały nr 11/2020/IV z dnia 21 października 2020 r. zgodnie z którym liczba pacjentów w III linii leczenia w 2020 r. wyniosła 1 127 osób. Wg ekspertów klinicznych wariant maksymalny obejmuje populację ok. 1000 pacjentów rocznie, pośredni- 350, a minimalny- ok. 138.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDACTED]

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: WT.422.3.2020 „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)”, data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer Spółka z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Spółka z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Spółka z o.o.