

Opinia nr 2/2021

z dnia 4 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) po niepowodzeniu IV linii leczenia, w tym m.in. chemioterapii wg schematu FOLFIRI, chemoimmunoterapii ze schematem FOLFOX i terapii skojarzonej triflurydyna+typiracyl, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) po niepowodzeniu IV linii leczenia, w tym m.in. chemioterapii wg schematu FOLFIRI, chemoimmunoterapii ze schematem FOLFOX i terapii skojarzonej triflurydyna+typiracyl.

Analizowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Stivarga.

Uwzględniono wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o osiem przeglądów systematycznych oraz cztery badania obserwacyjne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC). Wyniki metaanalizy badań wskazują na znamienne korzyści dla pacjentów przyjmujących regorafenib w porównaniu z placebo w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby.

W procesie opiniowania wzięto także pod uwagę, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie regorafenibu w kolejnych liniach leczenia u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Około 75% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinnie lub na podłożu uwarunkowanych genetycznie zespołów (m.in. rodzinna polipowatość gruczolakowata (FAP, familial adenomatous polyposis), zespół Lyncha).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+, związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, hMLH1, PMS1 (tzw. mismatch repair genes, MMR), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA.

Rak jelita grubego (okrężnicy, zgięcia odbytniczo-esiczego, odbytnicy i odbytu) (ICD C18–C21) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań).

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2015 r. w Polsce zachorowało łącznie 18 127 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka okrężnicy wynosiły 17,7/100 000/rok dla mężczyzn i 11,55/100 000/rok dla kobiet, a na raka odbytnicy 11,28/100 000/rok dla mężczyzn i 5,25/100 000/rok dla kobiet). Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. rż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy (OT.422.7.2020).

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50–60% (w Polsce ~40%).

Według danych pochodzących z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%) (PTOK 2015).

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, można stwierdzić, że alternatywą dla leczenia regorafenibem będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Stivarga zawiera substancją czynną 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) produkt Stivarga to lek, który stosuje się w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów:

- raka okrężnicy i odbytnicy (rak jelita grubego i odbytu), który rozprzestrzenił się do innych części organizmu;
- guza podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – rak żołądka i jelita grubego), który rozprzestrzenił się do innych narządów i którego nie można usunąć chirurgicznie;
- raka wątrobowokomórkowego (HCC – raka wątroby).

Produkt Stivarga stosuje się w leczeniu pacjentów, u których już zastosowano inne dostępne metody leczenia lub u których nie można ich zastosować. W przypadku raka okrężnicy i odbytnicy metody te obejmują chemoterapię opartą na lekach zwanych fluoropirymidynami i leczenie innymi lekami przeciwnowotworowymi zwanymi anty-VEGF lub anty-EGFR.

W związku z powyższym analizowane wskazanie tj. leczenie nowotworu złośliwego zgięcia esiczo-odbytniczego zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Stivarga.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 8 przeglądów systematycznych (7 dotyczących skuteczności klinicznej, 1 skuteczności praktycznej), oceniających skuteczność regorafenibu u dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego - mCRC (publikacje: Zhang 2019, Sonbol 2019, Chen 2019, Jing 2019, Xue 2019, Skarderud 2018, Abrahao 2017, Mercier 2017). W odnalezionych przeglądach, dotyczących skuteczności klinicznej, metaanalizę wyników przeprowadzono w oparciu o te same badania (CONCUR i CORRECT).
- 4 badania obserwacyjne oceniające skuteczność praktyczną regorafenibu u pacjentów z mCRC:
 - 2 badania prospektywne CORRELATE (Ducreux 2019) i CONSIGN (Van Cutsem 2018),
 - 2 badania retrospektywne (Ogata 2020, Lin 2018).

Skuteczność kliniczna

Wyniki przeglądów systematycznych

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

- Przeżycie całkowite (OS):
 - HR: 0,67 (95%, CI: 0,48-0,93) w przeglądach 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;
- Przeżycie wolne od progresji (PFS):
 - HR: 0,40 (95%, CI: 0,26–0,63) w przeglądach 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.

Wyniki metaanalizy badań skuteczności praktycznej (przegląd Mercier 2017) potwierdzają umiarkowaną skuteczność regorafenibu w późnym stadium mCRC w codziennej praktyce poza próbami klinicznymi.

Skuteczność praktyczna

W przeglądzie systematycznym Mercier 2017 w zbiorczej analizie badań retrospektywnych mediana OS wyniosła 7,27 (95% CI: 6,23-8,3), a mediana PFS: 3,34 miesiąca (95% CI: 2,71-3,97).

W odnalezionych badaniach pierwotnych mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła:

- w badaniu Ogata 2020: 9,9 miesięcy w grupie otrzymującej regorafenib i 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę z tipiracylem ($p=0,837$) lub 8,3 miesiąca, bez uwzględnienia grupy otrzymującej triflurydynę z tipiracylem w skojarzeniu z innymi lekami ($p=0,828$);
- w badaniu CORRELATE Decreux 2019: 7,7 miesiąca (95%, CI: 7,2–8,3) – wyniki różnią się w zależności od umiejscowienia guza oraz w zależności od tego, czy było możliwe wykonanie resekcji guza pierwotnego;
- w badaniu Lin 2018: 20,9 (95%, CI: 10,1–31,7) miesiąca w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95%, CI: 8,3–12,3) miesiący w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,015$).

W odnalezionych badaniach pierwotnych mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła:

- w badaniu Ogata 2020: 2 miesiące w grupie otrzymującej regorafenib i 3,3 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę z tipiracylem ($p=0,00055$) lub 2,5 miesiąca, bez uwzględnienia grupy otrzymującej triflurydynę z tipiracylem w skojarzeniu z innymi lekami ($p=0,069$);
- w badaniu CORRELATE Decreux 2019: 2,9 miesiąca (95%, CI: 2,8–3,0) – wyniki różnią się nieznacznie w zależności od umiejscowienia guza oraz w zależności od tego czy było możliwe wykonanie resekcji guza pierwotnego;
- w badaniu CONSIGN Van Cutsem 2018: 2,7 miesiący (95%, CI: 2,6-2,7) – wyniki różnią się nieznacznie w zależności od obecności mutacji KRAS;
- w badaniu Lin 2018: 3,7 (95% CI: 2,2-5,2) miesiący w grupie leczenia skojarzonego i 2,5 (95% CI: 1,7-3,4) miesiąca w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,009$).

Bezpieczeństwo kliniczne

Wyniki przeglądów systematycznych

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (w dowolnym stopniu):

- Badanie CORRECT:

- Zespół ręka-stopa (64%);
- Zmęczenie (57%);
- Biegunka (42%).
- Badanie CONCUR:
 - Zespół ręka-stopa (73%);
 - Hiperbilirubinemia (36%);
 - Podwyższone stężenie ALAT, ASPAT (po 23%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Stivarga do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zakażenie, 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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 zakażenie.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu raka jelita grubego i odbytu relacja ta jest pozytywna.

Komitet zaznaczył, 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. Jednak z uwagi na działania niepożądane CHMP uznał za ważne opracowanie metod identyfikacji podgrup pacjentów, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie produktem Stivarga (EMA 2017).

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- odnalezione badania dotyczą pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nie zaś pacjentów z przerzutowym rakiem zagięcia esiczo-odbytniczego, a zatem dotyczą szerszej populacji;
- metaanalizy we wszystkich przeglądach dotyczących skuteczności klinicznej i oceny bezpieczeństwa opierają się na tych samych badaniach RCT III fazy CONCUR (Li 2015) i CORRECT (Grothey 2013, Yoshino 2015);
- w badaniach Ogata 2020 oraz Lin 2018 populacja składała się wyłącznie z pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japonia i Tajwan);
- w badaniach populacja pacjentów, u których regorafenib w 5 linii leczenia jest analizowana razem z pacjentami, u których regorafenib zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia;
- w odnalezionych publikacjach u części pacjentów stosowano różne od standardowej (160 mg/dobę) dawki regorafenibu (stosowano protokół zwiększania dawki lub dawkę zredukowano w związku z wystąpieniem działań niepożądanych). Należy jednak zwrócić uwagę, że z opublikowanego w 2019 roku badania RCT 2 fazy, ReDOS (Bekaii-Saab 2019), wynika że strategia polegająca na zwiększaniu dawki stanowi alternatywne podejście do optymalizacji dawkowania regorafenibu, cechuje się porównywalną aktywnością i zmniejszoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych i może być stosowana w praktyce klinicznej.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii regorafenibem (3 opakowania po 84 tabletki) wynosi ██████████ zł.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stivarga zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Dawkowanie ujęte we wniosku jest zgodne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Stivarga.

W ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej dla regorafenibu.

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2020). Dodatkowo, nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

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

W analizie określono wariant maksymalny, pośredni i minimalny oszacowań dotyczących wielkości populacji docelowej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych oraz danych NFZ (Uchwały Rady NFZ: nr 6/2020/III z dnia 20 marca 2020 r. oraz nr 11/2020/IV z dnia 21 października 2020 r.).

W wyniku oszacowań na podstawie powyższych źródeł populacja docelowa może wynieść od około 138 do 1 000 przypadków.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 000, 350 oraz 138 pacjentów przez 3 miesięczny okres terapii może wynieść odpowiednio ok.: ██████████ zł brutto.

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 oraz liczby pacjentów.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące postępowania w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC):

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2015),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2017),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018).

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. Jednocześnie w zalecaniach NCCN 2018 zwraca się uwagę, że regorafenib może być podawany przed lub po triflurydynie/tipiracylu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3713.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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, Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) oraz raportu nr WT.422.3.2020 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 31 grudnia 2020 r.