



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Taryfikacji

Stivarga (regorafenib)
we wskazaniu:
nowotwór złośliwy
zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych

Nr: WT.422.3.2020

Data ukończenia: 31.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „dane osobowe” (lub „nie dotyczy”)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „osoba fizyczna” (lub „nie dotyczy”).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Rak w miejscu (ang. <i>carcinoma in situ</i>)
CR	Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CRC	Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DCR	Odsetek kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DRTEAE	Działania niepożądane związane z lekiem, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. <i>drug related treatment-emergent adverse events</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
FAP	Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. <i>Familial adenomatous polyposis</i>)
FTD/TPI	triflurydyna z typiracylem
GIST	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
HCC	rakiem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MMR	Reperacja źle sparowanych zasad w DNA (ang. <i>mismatch repair genes</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	Nie raportowano
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)

PR	Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
REG	regorafenib
ReR	Odsetek odpowiedzi (ang. <i>response rate</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SD	Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TEAE	Działania niepożądane, który wystąpiły w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	25
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	27
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	28
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8. Piśmiennictwo	34
9. Załączniki.....	36
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	36

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 4.12.2020 znak PLD.4530.3713.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 4.12.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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.*

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, charakterystyka obejmuje pacjentkę 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. 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.

Należy mieć na uwadze, że rozpoznanie nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego w międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 znajduje pod kodem C19, bez uwzględnienia rozszerzenia C19.1. W danych NFZ za 2019 r. dotyczących liczby hospitalizacji oraz liczby pacjentów również nie odnaleziono kodu rozpoznania C19.1.

Produkt leczniczy Stivarga był kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji, aczkolwiek w innych wskazaniach.

W 2018 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18.6) w stadium rozsiewu w ramach RDTL oraz rak odbytnicy (ICD-10: C20) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości w obu przypadkach, uznali za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga. Dodatkowo w 2012 r. badano zasadność wydania zgody na refundację produktu leczniczego we wskazaniu rak jelita grubego. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. produkt leczniczy nie znajduje się na liście leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego 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).

Okolo 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 (okrężnicy, zagięcia odbytniczego-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. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. r.ż. 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.

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%).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]: *Dostępne dane mówią o działaniach niepożądanych mogących wpływać na pogorszenie jakości życia - jednak nie jest ona gorsza niż u chorych poddanych leczeniu objawowemu, poza tym można wpływać na nią odpowiednio wczesną interwencją na wystąpienie skutków ubocznych terapii. Opinia [REDAKTOWANE] odnosi się zatem do skutków stosowania leku Stivarga.*

Prof. dr hab. med. Piotr Potemski wskazuje że *nieoperacyjny, zaawansowany rak jelita grubego u chorych leczonych wszystkimi refundowanymi terapiami jest chorobą nieuchronnie prowadzącą do zgonu.*

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu odnaleziono: 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących skuteczności klinicznej, 1 przegląd systematyczny dotyczący skuteczności praktycznej, 2 badania prospektywne i 2 badania retrospektywne.

Skuteczność kliniczna

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

- 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*;
- 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*.

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 miesiące (95% CI: 2,71-3,97).

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

- w badaniu *Ogata 2020*: 9,9 miesiące w grupie otrzymującej regorafenib i 11,4 miesiąca w grupie otrzymującej triflurydynę z tipiracylem ($p=0,837$) lub 8,3 miesiąca, jeśli nie uwzględni się pacjentów, którzy otrzymywali triflurydynę z tipiracylem w skojarzeniu z innymi lekami ($p=0,828$);
- w badaniu *CORRELATE Decreux 2019*: 7,7 miesiące (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) miesiące w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95%, CI: 8,3–12,3) miesiące 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, jeśli nie uwzględni się pacjentów, którzy otrzymywali triflurydynę z tipiracylem w skojarzeniu z innymi lekami ($p=0,069$);
- w badaniu *CORRELATE Decreux 2019*: 2,9 miesiące (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 miesiące (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) miesiące w grupie leczenia skojarzonego i 2,5 (95% CI: 1,7-3,4) miesiące w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,009$).

Bezpieczeństwo

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego: 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-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. W docelowej populacji pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, po wyczerpaniu wszystkich obecnie dostępnych opcji terapeutycznych, korzyści wynikające ze stosowania regorafenibu przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] w trakcie stosowania leku Stivagra, może dojść do pogorszenia jakości życia, jednak nie gorszej w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie dobremu leczeniu objawowemu. Aktualne dowody wykazują, że regorafenib może być cenną opcją leczenia u pacjentów przeleczonych z powodu zaawansowanego raka jelita grubego, w dobrym stanie ogólnym mimo ryzyka wystąpienia działań niepożądanych z uwagi na brak innej opcji terapeutycznej. Wydaje się, że grupą pacjentów mogących odnieść największą korzyść z leczenia są chorzy w dobrym stanie ogólnym i bez gwałtownej progresji na wcześniejszych terapiach.

Ekspert kliniczny prof. dr hab. med. Piotr Potemski wskazuje, że zysk w czasie ogólnego przeżycia jest niewielki, ale podobny jak w przypadku refundowanego ze środków publicznych triflurydyny z typiracylem. Toksyczność regorafenibu jest dość istotna, ale 2/3 chorych uczestniczących w badaniu CORRECT wymagała modyfikacji dawkowania z powodu wystąpienia objawów niepożądanych (m.in. zmęczenie, zespół ręka-stop, biegunka).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące postępowania w mCRC. 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.

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie opinie eksperckie. W opinii [REDAKTOWANE] nie ma alternatywnych dla regorafenibu opcji terapeutycznych poza opieką paliatywną i leczeniem objawowym oraz opcją leczenia Encorfenib + anty-EGFR u chorych z mutacją BRAF¹ w ramach RDTL (wąska grupa chorych). Z kolei w opinii prof. dr hab. med. Piotra Potemskiego refundowane, bądź potencjalnie refundowane w ramach RDTL terapie obejmują:

- Immunoterapię w przypadku niestabilności mikrosatelitanej/sMMR (dotyczy kilku procent chorych),
- Lek anty+BRAF z przeciwciałem anty-EGFR w przypadku mutacji BRAF V600 (dotyczy kilku procent chorych),
- Leki anty-HER2 (np. trastuzumab) w przypadku nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2 (dotyczy około 2% chorych),
- Leczenie wyłącznie objawowe ± paliatywna radioterapia (dotyczy wszystkich chorych).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. 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.

Konkurencyjność cenowa

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

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej.

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

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 wyniesie odpowiednio: [REDAKTOWANE]

¹ Komentarz analityka: wnioskowane wskazanie dotyczy mutacji KRAS

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 4.12.2020 znak PLD.4530.3713.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 4.12.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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.

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, charakterystyka obejmuje pacjentkę z rozpoznaniem raka jelita grubego, wyjściowo w stadium rozsiewu do wątroby (adenocarcinoma G2, pT3N0, obecna mutacja w genie KRAS). Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało:

- 18.02.2017 r. – laparotomia z ewakuacją ropni wewnątrzbrzusznych, resekcją esicy, górnej części odbytnicy wraz z guzem oraz kątnicy z odcinkową resekcją jelita krętego en block, wycięcie prawych przydatków, zespolenie jelitowo-okrężnicze koniec do boku, wyłonienie sigmoideostomii;
- chemioterapia paliatywna wg schematu FOLFIR1 (irynotekan, fluorouracyl, leukoworyna – 6 serii w dawkach należnych) z czasową stabilizacją choroby;
- w 11.2017 r. wycięto owrzodziały guz powłok brzusznych (histologicznie potwierdzono utkanie raka gruczołowego);
- w okresie 12.2017 r.–01.2020 r. z uwagi na stwierdzony w badaniach obrazowych rozsiew do płuc, chora została zakwalifikowana do chemoimmunoterapii wg schematu FOLFOX (oxaliplatyna, fluorouracyl, leukoworyna w dawkach zredukowanych do 80%) + bewacyzumab. W badaniach kontrolnych po 7 cyklach stwierdzono częściową remisję, natomiast po 11, 15, 21, 25, 31 cyklach stabilizację. Pacjentka otrzymała w sumie 43 serie leczenia. W badaniu wykonanym po 43. serii opisano progresję zmian w wątrobie;
- 02.2020 r.– 07.2020 r. – 3. linia leczenia paliatywnego wg. schematu triflurydyna+typiracyl z przejściową stabilizacją choroby. Po 6. seriach stwierdzono dalszą progresję choroby w badaniu CT z 11.08.2020 r.;
- 08.2020 r. – rozpoczęcie 4. linii leczenia irinotekaniem w monoterapii. Otrzymała 3 serie do 2.10.2020 r. z progresją zmian w płucach i wątrobie (badanie TK z 12.10.2020 r.).

Zgodnie ze zleceniem pacjentka obecnie wyczerpała wszystkie możliwe linie leczenia dostępne w Polsce. 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 spełniałaby również kryteria włączenia do badania CORRECT².

Należy mieć na uwadze, że rozpoznanie *nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego* w międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 znajduje pod kodem C19, bez uwzględnienia rozszerzenia C19.1. W danych NFZ za 2019 r. dotyczących liczby hospitalizacji oraz liczby pacjentów również nie odnaleziono kodu rozpoznania C19.1.

Produkt leczniczy Stivarga był kilkukrotnie przedmiotem oceny Agencji, aczkolwiek w innych wskazaniach.

W 2018 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. rak jelita grubego (ICD-10: C18.6) w stadium rozsiewu w ramach RDTL (ORP 42/2018) oraz rak odbytnicy (ICD-10: C20) w ramach RDTL (ORP 43/2018). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości w obu przypadkach, uznali za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga. Dodatkowo w 2012 r. badano zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego we wskazaniu rak jelita grubego (SRP 132/2012). Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. produkt leczniczy nie znajduje się na liście leków refundowanych.

² Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie z próbą kontrolną placebo fazy III. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177514/>

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór jelita grubego 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) (KRN, OT.422.68.2020).

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) (PTOK 2015).

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 (PTOK 2015).

Epidemiologia

Rak jelita grubego (okrężnicy, zagięcia 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) (PTOK 2015).

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. r.ż. 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

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%) (OT.422.7.2020).

Według danych pochodzących z badania EURO-CARE-4³ 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).

³ Międzynarodowy projekt odnoszący się do badania przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w oparciu o dane gromadzone w rejestrach populacyjnych.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1 Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	[REDAKTOWANE]	prof. dr hab. med. Piotr Potemski
Przedwczesny zgon		X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X
Obniżenie jakości życia	X	X

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] Dostępne dane mówią o działaniach niepożądanych mogących wpływać na pogorszenie jakości życia - jednak nie jest ona gorsza niż u chorych poddanych leczeniu objawowemu, poza tym można wpływać na nią odpowiednio wczesną interwencją na wystąpienie skutków ubocznych terapii. Opinia ta odnosi się zatem do skutków stosowania leku Stivarga.

Prof. dr hab. med. Piotr Potemski wskazuje że nieoperacyjny, zaawansowany rak jelita grubego u chorych leczonych wszystkimi refundowanymi terapiami jest chorobą nieuchronnie prowadzącą do zgonu.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (zlecenie MZ, ChPL Stivarga)

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane, 40 mg, 1 opak. po 84 tabl.
Wnioskowane wskazanie	nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1)
Wskazania zarejestrowane	w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC), 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 (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatyn bem i sunitynibem; z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem
Wnioskowane dawkowanie	4 x 40 mg na dobę
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące (3 opakowania leku po 84 tabletki)

Leczenie nowotworu złośliwego zgięcia esiczo-odbytniczego zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Zostało to również potwierdzone przez eksperta klinicznego wnioskującego o refundację ocenianej terapii.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu, tabletki powlekane a 40 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19.1) wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.12.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3 Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem jelita grubego w stadium rozsiewu (obecna mutacja w genie KRAS)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Regorafen b 4x40 mg/dobę w dalszej niż III linia leczenia	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia,
Komparator (C)	dowolny	–
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w postaci abstraktu, publ kacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia badania do których nie włączano pacjentów, u których we wcześniejszych liniach leczenia stosowano immunoterapię lub trifuzydynę/typiracyl

Ze względu na fakt, że regorafenib był już przedmiotem oceny w podobnych wskazaniach^{4,5}, przeprowadzone wyszukiwanie miało charakter aktualizujący. Selekcję publikacji ograniczono datą wyszukiwania wykonanego na potrzeby opracowania *Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (ICD10: C20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.6.2018*. Ponadto uwzględniono publikacje przedstawione we wskazanym opracowaniu, które spełniały przedstawione powyżej kryteria włączenia do przeglądu AOTMiT.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących skuteczności klinicznej:
 - o Zhang 2019,
 - o Sonbol 2019,
 - o Chen 2019,
 - o Jing 2019,
 - o Xue 2019,
 - o Skarderud 2018,
 - o Abrahao 2017,
- 1 przegląd systematyczny dotyczący skuteczności praktycznej:

⁴ *Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane a 40 mg we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18.6) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych*

⁵ *Stivarga, regorafenib, tabletki powlekane a 40 mg we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD-10: C20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych*

- Mercier 2017,
- 2 badania prospektywne:
 - CORRELATE Ducreux 2019,
 - CONSIGN Van Cutsem 2018
- 2 badanie retrospektywne:
 - Ogata 2020,
 - Lin 2018.

Odnalezione przeglądy systematyczne z metaanalizą stanowią najwyższy poziom dowodów naukowych. Odnaleziono także wyniki badań pierwotnych, które ukazały się po opublikowaniu przeglądów lub nie spełniły kryteriów włączenia. W celu uwzględnienia najnowszych wyników, badania te zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Szczegółowe informacje na temat badań włączonych do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
Przeglądy systematyczne		
<i>Skuteczność kliniczna</i>		
Zhang 2019 <u>Źródła finansowania:</u> nie otrzymano finansowania	Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu, fruquintinibu, triflurydyny/typiracylu Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od początku pojawiania się badań do stycznia 2019 r.	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: pacjenci z oporną na leczenie mCRC, u których wystąpiło niepowodzenie z zastosowaniem standardowej chemioterapii obejmującej fluorouracyl, oxaliplatynę i irynotekan Interwencja: regorafenib lub triflurydyna/typiracyl Komparatory: placebo Punkty końcowe: skuteczność (PFS i OS, obiektywna częstość odpowiedzi, kontrola choroby) i bezpieczeństwo Metodyka: badania RCT III fazy
Sonbol 2019 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji (jeden z badaczy otrzymał wynagrodzenie z Bayer i Taiho)	Cel: porównanie skuteczności regorafenibu w różnych dawkach i triflurydyny/typiracylu Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: podano tylko koniec przedziału czasowego: sierpień 2018	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: pacjenci z oporną na leczenie mCRC Interwencja: regorafenib lub triflurydyna/typiracyl Komparatory: BSC Punkty końcowe: skuteczność (PFS i OS, jakość życia) i bezpieczeństwo Metodyka: badania RCT
Chen 2019 <u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China	Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu, fruquintinibu, triflurydyny/typiracylu Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: podano tylko koniec przedziału czasowego: 30 marca 2019 r.	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: pacjenci z mCRC Interwencja: regorafenib lub fruquintinib lub triflurydyna/typiracyl Komparatory: placebo Punkty końcowe: skuteczność (obiektywna częstość odpowiedzi, kontrola choroby, PFS, OS) i bezpieczeństwo Metodyka: oryginalne, opublikowane badania RCT III fazy, opublikowane w całości, w języku angielskim
Jing 2019 <u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China	Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu i fruquintinibu stosowanego w trzeciej lub późniejszej linii leczenia Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: podano tylko koniec przedziału czasowego: 15 kwietnia 2019 r.	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: dorośli pacjenci z mCRC Interwencja: regorafenib lub fruquintinib Komparatory: placebo Punkty końcowe: skuteczność (PFS i OS) i bezpieczeństwo Metodyka: badania RCT III fazy
Xue 2018 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: zgromadzenie i podsumowanie istniejących danych w celu określenia przydatności klinicznej regorafenibu Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: podano tylko koniec przedziału czasowego: listopad 2017 r.	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: pacjenci z mCRC Interwencja: regorafenib Komparatory: nie określono Punkty końcowe: skuteczność (PFS i OS) i bezpieczeństwo Metodyka: badania RCT, PSM, badania z grupą kontrolną; publikacje pełno tekstowe w języku angielskim
Skarderud 2018 <u>Źródła finansowania:</u> nie otrzymano finansowania	Cel: Przegląd istniejących danych dotyczących leczenia regorafenibem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa oraz przegląd korzyści i szkód związanych z tym leczeniem. Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie określono początku przedziału czasowego,	<u>Kryteria włączenia</u> Populacja: pacjenci z mCRC, populacja licząca, co najmniej 30 pacjentów Interwencja: monoterapia regorafenibem Komparatory: nie określono Punkty końcowe: skuteczność i/lub bezpieczeństwo Metodyka: wyłączano: badania I fazy, raporty przypadków, przeglądy i oceny podgrup z badań już

Badanie	Metodyka	Populacja																								
		włączonych, abstrakty raportujące protokół, badania, których prezentacja danych uniemożliwiła wyodrębnienie danych będących przedmiotem zainteresowania; jeśli zidentyfikowano więcej publikacji dotyczących tego samego badania, wybrano najnowszą aktualizację Inne: Metaanalizę przeprowadzono dla badań RCT III fazy porównujących monoterapię regorafenibem do placebo																								
Abraham 2017 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu i TAS-102 Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: początek przedziału czasowego: od daty powstania leków, koniec przedziału: listopad 2015	Kryteria włączenia Populacja: dorośli pacjenci z mCRC Interwencja: regorafenib lub TAS-102 Komparatory: placebo Punkty końcowe: OS, PFS, bezpieczeństwo, odsetek objętych odpowiedzi, kontrola choroby Metodyka: Badania kliniczne III fazy, jeśli odnaleziono wiele publikacji dotyczących jednych badań, do publikacji wybrano tylko najnowszą publikację.																								
Skuteczność praktyczna																										
Mercier 2017 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: Analiza skuteczności i toksyczności regorafenibu w codziennej praktyce, poza badaniami klinicznymi oraz ich porównanie do doświadczeń klinicznych Synteza wyników: ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie określono	Kryteria włączenia Populacja: mCRC Interwencja: monoterapia regorafenibem Komparatory: nie określono Punkty końcowe: mediana PFS, mediana OS, odsetek odpowiedzi (ReR) (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa), odsetek kontroli choroby (DCR) (odsetek odpowiedzi + stabilna choroba), bezpieczeństwo Metodyka: badania opisujące doświadczenie kliniczne, liczące ≥20 pacjentów Inne: Porównywano włączone badania do wyników badań klinicznych III fazy CONCUR i CORRECT oraz obserwacyjnego badania kohortowego REBECCA																								
Badania pierwotne																										
Ogata 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	- rodzaj badania: badanie retrospektywne - liczba ośrodków: 2 (Japonia) - typ hipotezy: nd - okres obserwacji: leczenie w okresie od maja 2014 r. do grudnia 2017 roku - interwencja: REG 160 mg na dobę (1 raz dziennie) w dniach 1-21 każdego miesiąca (17 pacjentów, 32% rozpoczęło leczenie od niższej dawki 120 mg na dobę ze względu na stan zdrowia; 1 pacjent rozpoczął leczenie od dawki 80 mg na dobę) FTD/TPI 35 mg/m ² , dwa razy dziennie, w dniach 1-5 i 8-12 każdego miesiąca	Liczba pacjentów: 134 pacjentów z mCRC, którzy byli leczeni REG lub FTD/TPI w ramach ratunkowej linii leczenia (ang. <i>salvage-line therapy</i>) Wcześniejsze leczenie: <table border="1" data-bbox="959 1249 1445 1518"> <thead> <tr> <th></th> <th>FTD/TPI (n=77), %</th> <th>REG (n=57), %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba wcześniejszych terapii: <=2/ 3/ >=4</td> <td>42 (56%)/ 23 (30%)/ 12 (16%)</td> <td>25 (44%)/ 15 (26%)/ 17 (30%)</td> </tr> <tr> <td>Oxaliplatyna</td> <td>74 (96%)</td> <td>57 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Irinotekan</td> <td>69 (90%)</td> <td>57 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab</td> <td>63 (82%)</td> <td>53 (93%)</td> </tr> <tr> <td>Anty-EGFR</td> <td>33 (43%)</td> <td>35 (61%)</td> </tr> <tr> <td>REG</td> <td>25 (32%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>FTD-TPI</td> <td>0</td> <td>18 (32%)</td> </tr> </tbody> </table>		FTD/TPI (n=77), %	REG (n=57), %	Liczba wcześniejszych terapii: <=2/ 3/ >=4	42 (56%)/ 23 (30%)/ 12 (16%)	25 (44%)/ 15 (26%)/ 17 (30%)	Oxaliplatyna	74 (96%)	57 (100%)	Irinotekan	69 (90%)	57 (100%)	Bevacizumab	63 (82%)	53 (93%)	Anty-EGFR	33 (43%)	35 (61%)	REG	25 (32%)	0	FTD-TPI	0	18 (32%)
	FTD/TPI (n=77), %	REG (n=57), %																								
Liczba wcześniejszych terapii: <=2/ 3/ >=4	42 (56%)/ 23 (30%)/ 12 (16%)	25 (44%)/ 15 (26%)/ 17 (30%)																								
Oxaliplatyna	74 (96%)	57 (100%)																								
Irinotekan	69 (90%)	57 (100%)																								
Bevacizumab	63 (82%)	53 (93%)																								
Anty-EGFR	33 (43%)	35 (61%)																								
REG	25 (32%)	0																								
FTD-TPI	0	18 (32%)																								
CORRELATE (Ducreux 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare AG	- rodzaj badania: badanie prospektywne - liczba ośrodków: 126 (Europa, Azja, Ameryka Łacińska) - typ hipotezy: nd - okres obserwacji: od rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia zgonu, wycofania zgody, utraty z badania, zakończenia badania - interwencja: REG 80 mg lub 120 lub 160 mg na dobę (1 raz dziennie)	Liczba pacjentów: 1 048 pacjentów Wcześniejsze leczenie: Rodzaj: • Jakiegokolwiek: 1 025 (99%), • anty – VEGF: 896 (86%) • anty-EGFR: 408 (39%) Liczba wcześniejszych terapii: • mediana (IQR): 3 (2-4) • 0, n (%): 12 (1%) • 1-2, n (%): 316 (30%) • 3, n (%): 307 (30%) • >=4, n (%): 402 (39%)																								
CONSIGN (Van Cutsem 2018) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (podano jedynie informacje dotyczące badaczy, którzy	- rodzaj badania: badanie prospektywne, <i>open-label</i> , pojedyncze ramię, faza IIIb - liczba ośrodków: 186 (Europa, Ameryka Północna, Izrael, Australia) - typ hipotezy: nd - okres obserwacji: od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności,	Liczba pacjentów: 2 872 pacjentów Wcześniejsze leczenie: Liczba wcześniejszych terapii do czasu ustalenia rozsiewu • 0, n (%): 17 (1%)																								

Badanie	Metodyka	Populacja																																							
otrzymywali wynagrodzenie z firm farmaceutycznych)	wycofania zgody lub decyzji badacza o przerwaniu udziału w badaniu - interwencja: REG 160 mg 1 raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy w 4-tygodniowych cyklach	<ul style="list-style-type: none"> 1, n (%): 108 (4%) 2, n (%): 635 (22%) 3, n (%): 777 (27%) >=4, n (%): 1 335 (46%) Bavacizumab: 2 754 (96%) 																																							
Lin 2018 Źródło finansowania: brak finansowania	<ul style="list-style-type: none"> - jednoosódkowe (Tajwan), - retrospektywne, - dwuramiennie, - hipoteza: terapia skojarzona przedłuża medianę PFS i OS, - okres obserwacji: mediana czasu obserwacji 10,4 miesiąca w grupie badanej i 6,1 w grupie kontrolnej - interwencja: Grupa badana: terapia skojarzona – regorafenib + chemioterapia (5-FU, oksaliplatyna, irynotekan, FOLFOX lub FOLFIRI), Grupa kontrolna: monoterapia regorafenibem - inne – w większości przypadków stosowano protokół zwiększania dawki regorafenibu, startując od dawki 80 mg/dobę 	Liczba pacjentów: Grupa badana: 34 Grupa kontrolna: 27 Wcześniejsze leczenie: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pojedyncze użycie</th> <th>W skojarzeniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Terapia celowana przed zastosowaniem regorafenibu</td> </tr> <tr> <td>Bevacyzumab</td> <td>17 (63%)</td> <td>20 (58,8%)</td> </tr> <tr> <td>Cetuximab</td> <td>6 (22,2%)</td> <td>3 (8,8%)</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab + cetuximab</td> <td>4 (14,8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chemioterapia przez regorafenibem</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRI/XeLIRI</td> <td>12 (44,4%)</td> <td>16 (47,1%)</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRI i FOLFOX</td> <td>15 (55,6%)</td> <td>18 (52,9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Linia, w której zastosowano regorafenib</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>8 (29,6%)</td> <td>10 (29,4%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>14 (51,9%)</td> <td>18 (52,9%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>5 (18,5%)</td> <td>6 (17,6%)</td> </tr> </tbody> </table>		Pojedyncze użycie	W skojarzeniu	Terapia celowana przed zastosowaniem regorafenibu			Bevacyzumab	17 (63%)	20 (58,8%)	Cetuximab	6 (22,2%)	3 (8,8%)	Bevacizumab + cetuximab	4 (14,8%)		Chemioterapia przez regorafenibem			FOLFIRI/XeLIRI	12 (44,4%)	16 (47,1%)	FOLFOX	0 (0%)	0 (0%)	FOLFIRI i FOLFOX	15 (55,6%)	18 (52,9%)	Linia, w której zastosowano regorafenib			2	8 (29,6%)	10 (29,4%)	3	14 (51,9%)	18 (52,9%)	4	5 (18,5%)	6 (17,6%)
	Pojedyncze użycie	W skojarzeniu																																							
Terapia celowana przed zastosowaniem regorafenibu																																									
Bevacyzumab	17 (63%)	20 (58,8%)																																							
Cetuximab	6 (22,2%)	3 (8,8%)																																							
Bevacizumab + cetuximab	4 (14,8%)																																								
Chemioterapia przez regorafenibem																																									
FOLFIRI/XeLIRI	12 (44,4%)	16 (47,1%)																																							
FOLFOX	0 (0%)	0 (0%)																																							
FOLFIRI i FOLFOX	15 (55,6%)	18 (52,9%)																																							
Linia, w której zastosowano regorafenib																																									
2	8 (29,6%)	10 (29,4%)																																							
3	14 (51,9%)	18 (52,9%)																																							
4	5 (18,5%)	6 (17,6%)																																							

Ograniczenia przeglądów systematycznych włączonych do analizy:

- 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).
- Odnalezione badania dotyczą pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nie zaś pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka esiczo-odbytniczego, a zatem dotyczą szerszej populacji.

Ograniczenia badań pierwotnych włączonych do analizy:

- Odnalezione badania dotyczą pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, nie zaś pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka esiczo-odbytniczego, a zatem dotyczą szerszej populacji.
- W badaniach *Ogata 2020* oraz *Lin 2018* populacja składała się wyłącznie z pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japonia i Tajwan).
- Odnalezione badania 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.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki przeglądów systematycznych

We wszystkich odnalezionych przeglądach odnoszących się do skuteczności klinicznej (*Zhang 2019, Sonbol 2019, Chen 2019, Jing 2019, Xue 2018, Skarderud 2018, Abrahao 2017*), metaanalizę wyników przeprowadzono w oparciu o te same badania (CONCUR i CORRECT⁶). Mimo tego że 5 (*Zhang 2019, Sonbol 2019, Chen 2019, Jing 2019, Abrahao 2017*) z 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczyło porównania skuteczności

⁶ W oparciu o wyniki badania CORRECT i CONCUR przeprowadzono rejestrację regorafenibu dla wskazania przerzutowy rak jelita grubego

różnych leków stosowanych w ramach tej samej linii leczenia⁷ (pozostałe 2 przeglądy z metaanalizą dotyczyły wyłącznie regorafenibu: *Skarderud 2018, Xue 2018*), poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki metaanalizy dla regorafenibu w porównaniu z placebo.

Tabela 5 Podsumowanie wyników przedstawionych w przeglądach systematycznych z metaanalizą

Przegląd systematyczny z metaanalizą	Wyniki	OS	PFS	ORR	DCR-
HR, Random, 95%, CI					
<i>Zhang 2019</i>	Razem	0,67 (0,48; 0,93)	0,40 (0,26; 0,63)	NR	NR
	CONCUR	0,55 (0,40; 0,76)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT	0,78 (0,64; 0,93)	0,49 (0,42; 0,57)	NR	NR
<i>Sonbol 2019</i>	Razem	0,67 (0,48; 0,93)	0,40 (0,26; 0,63)	NR	NR
	CONCUR	0,55 (0,40; 0,76)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT	0,77 (0,64; 0,93)	0,49 (0,42; 0,57)	NR	NR
<i>Chen 2019</i>	Razem (CONCUR i CORRECT)	0,68 (0,53; 0,88)*	0,41 (0,30; 0,57)*	3,56 (0,65; 19,74)	3,04 (2,28; 4,06)
<i>Jing 2019</i>	Razem	0,67 (0,48; 0,93)	0,40 (0,26; 0,63)	NR	NR
	CONCUR 2015	0,55 (0,40; 0,76)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT 2013	0,78 (0,64; 0,93)	0,49 (0,42; 0,58)	NR	NR
<i>Skarderud 2018</i>	Razem	0,67 (0,48; 0,93)	0,40 (0,26; 0,63)	NR	NR
	CONCUR	0,55 (0,40; 0,76)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT	0,78 (0,64; 0,93)	0,49 (0,42; 0,58)	NR	NR
<i>Abrahamo 2017</i>	Razem	0,67 (0,49; 0,93)	0,40 (0,26; 0,63)	NR	NR
	CONCUR	0,55 (0,40; 0,77)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT	0,78 (0,64; 0,94)	0,49 (0,42; 0,58)	NR	NR
OR, IV, Random, 95% CI					
<i>Xue 2018[^]</i>	Razem	0,78 (0,65; 0,94)	0,52 (0,34; 0,79)	NR	NR
	CONCUR 2015	0,55 (0,40; 0,76)	0,31 (0,22; 0,44)	NR	NR
	CORRECT 2012	0,77 (0,64; 0,93)	0,49 (0,42; 0,57)	NR	NR
	CORRECT 2015 (1)	0,81 (0,43; 1,53)	0,47 (0,30; 0,74)	NR	NR
	CORRECT 2015 (2)	0,77 (0,62; 0,96)	0,50 (0,42; 0,60)	NR	NR
	REGOTAS 2017	0,96 (0,85; 1,08)	0,94 (0,88; 1,00)	NR	NR

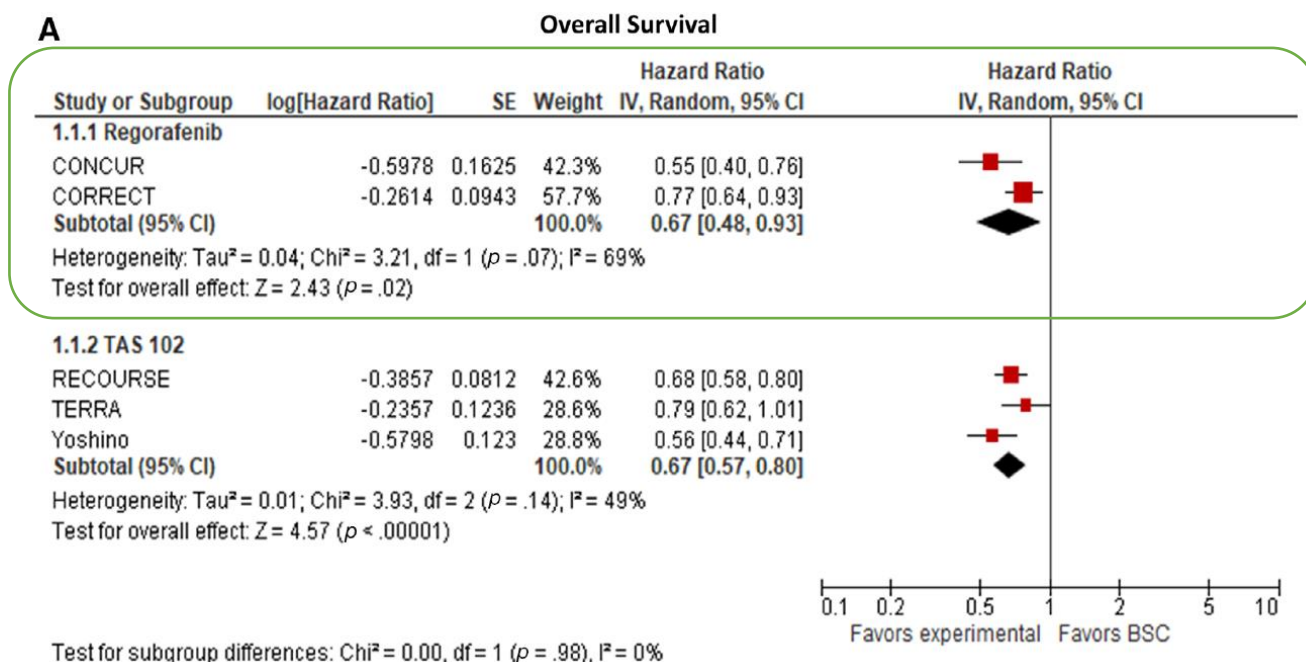
NR – nie raportowano, OS – całkowite przeżycie (ang. overall survival), PFR – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, DCR – odsetek kontroli choroby, OR – iloraz szans, HR – hazard względny

[^] w metaanalizie uwzględniono również wyniki badania REGOTAS porównującego skuteczność regorafenibu z triflurydyną/tipiracylem;

*nieznaczne różnice mogą wynikać z zastosowanego podejścia do analizy

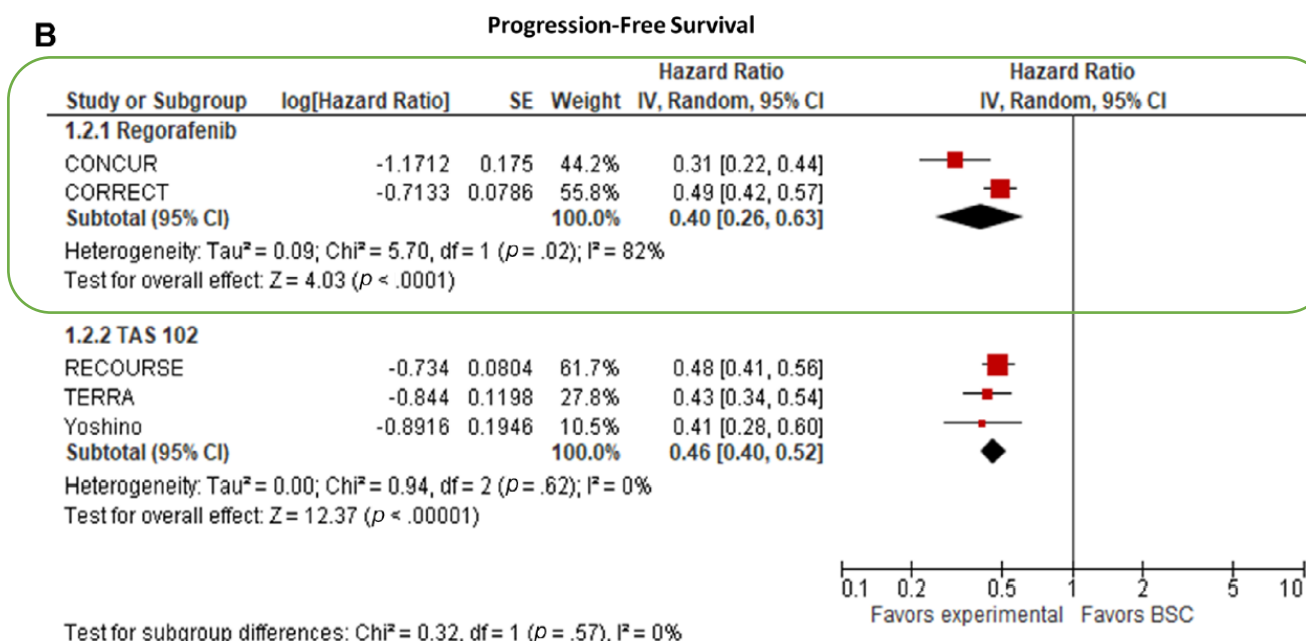
Źródło: opracowanie własne.

⁷ Główne wnioski autorów przeglądów i metaanaliz sieciowych wskazują, że regorafenib, triflurydyna i tipiracylem oraz fruquintinib w podobnym stopniu wpływają na przeżycie całkowite, natomiast zastosowanie fruquintinibu wiąże się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w porównaniu z triflurydyną z tipiracylem. Ponadto wszystkie 3 substancje cechuje różny profil toksyczności.



Rysunek 1. Całkowite przeżycie (OS) – wyniki metaanalizy.

Źródło: grafika pochodzi z publikacji Sonbol 2019.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki metaanalizy.

Źródło: grafika pochodzi z publikacji Sonbol 2019.

Wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność praktyczną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6 Wyniki metaanalizy badań oceniających skuteczność praktyczną (Mercier 2017)

Skuteczność	Badania III fazy	Badania obserwacyjne	Badania retrospektywne
Mediana OS (95% CI), miesiące	6,4 (IQR=3,6–118) 8,8 (7,3–9,8)	5,60 (IQR=2,4–11,4)	7,27 (6,23–8,3)
Mediana PFS (95% CI), miesiące	1,9 (IQR=1,9–1,9) 3,2 (2,0–3,7)	2,7 (IQR=1,6–4,6)	3,34 (2,71–3,97)
ReR% (95% CI)	1,0 (0,1–1,8) 4,4 (1,0–7,9)	NR	1,99 (0,78–3,19)

Skuteczność	Badania III fazy	Badania obserwacyjne	Badania retrospektywne
DCR% (95% CI)	41,0 (36,7–45,3) 51,5 (43,1–59,9)	NR	38,14 (32,35–43,93)

CI – przedział ufności, ReR – odsetek odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, DCR odsetek kontroli choroby, IQR – rozstęp międzykwartyłowy, NR – nie raportowano

Źródło: opracowanie OT.422.6.2018.

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

- OS – HR: 0,67 (95%, CI: 0,48-0,93) w badaniach *Zgang 2019*, *Sonbol 2019*, *Jing 2019*, *Skarderud 2018*, *Abrahamo 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*;
- PFS – HR: 0,40 (95%, CI: 0,26–0,63) w badaniach *Zgang 2019*, *Sonbol 2019*, *Jing 2019*, *Skarderud 2018*, *Abrahamo 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 klinicznymi.

Wyniki badań pierwotnych

Całkowite przeżycie (OS, ang. overall survival)

Całkowite przeżycie oceniano w 3 spośród 4 włączonych do analizy badań pierwotnych. Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 7 Całkowite przeżycie w miesiącach (mediana) – wyniki z odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Populacja	REG	FTD/TPI	REG + chemioterapia	HR	p-value
<i>Ogata 2020</i>	Wszyscy pacjenci	9,9	11,4 (8,3) [^]	ND	0,954 (1,05) [^]	0,837 (0,828) [^]
CORRELATE Decreux 2019	Wszyscy pacjenci	7,7 (95%, CI: 7,2–8,3)	ND	ND	ND	ND
	Umiejscowienie guza po lewej stronie (n=761)	7,5 (95% CI: 6,8–8,1; IQR: 4,0–15,1))	ND	ND	ND	ND
	Umiejscowienie guza po prawej stronie (n=206)	8,2 (95%, CI: 6,6–9,4; IQR: 3,6–15,0)	ND	ND	ND	ND
	Pacjenci, którym usunięto pierwotny guz (n=806)	8,2 (95%, CI: 7,6–8,8)	ND	ND	ND	ND
	Pacjenci, którym nie usunięto pierwotnego guza (n=229)	5,8 (95%, CI: 4,7–7,1)	ND	ND	ND	ND
<i>Lin 2018</i>	Wszyscy pacjenci	10,3 (95%, CI: 8,3–12,3)	NR	20,9 (95% CI: 10,1–31,7)	NR	0,015

ND – nie dotyczy, NR – nie raportowano, REG – regorafenib, FTD/TPI – triflurydyna z typiracylem, IQR – rozstęp międzykwartyłowy, CI – przedział ufności, HR – hazard względny.

[^]ponieważ FTD/TPI podawano 25 pacjentom w skojarzeniu z innym leczeniem, dodatkowo przeprowadzono analizę dla subpopulacji pacjentów otrzymujących FTD/TPI w monoterapii

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowanie dla OS w okresie 3-, 6 i 12 miesięcy przedstawiano tylko w jednym badaniu *Decreux 2019*. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8 Oszacowane OS dla 3-, 6- i 12 miesięcy

Badanie	Oszacowane 3-miesięczne przeżycie (%)	Oszacowane 6-miesięczne przeżycie (%)	Oszacowane 1-roczone przeżycie (%)
CORRELATE Decreux 2019	83%	60%	34%

Źródło: opracowanie własne.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival)

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniano we wszystkich 4 badaniach pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Przeżycie wolne od progresji w miesiącach (mediana) – wyniki z badań pierwotnych

Badanie	Populacja	REG	FTD/TPI	REG + chemioterapia	HR	p-value
Ogata 2020	Wszyscy pacjenci	2	3,3 (2.5)^	ND	0,52 (0,693)^	0,00055 (0,069)^
CORRELATE Decreux 2019	Wszyscy pacjenci	2,9 (95%, CI: 2,8–3,0; IQR: 1,9–5,0)	ND	ND	ND	ND
	Umieszczenie guza po lewej stronie (n=761)	2,9 (95%, CI: 2,8–3,1; IQR: 1,9–5,1)	ND	ND	ND	ND
	Umieszczenie guza po prawej stronie (n=206)	2,8 (95%, CI: 2,6–3,3; IQR: 1,8–5,0)	ND	ND	ND	ND
CONSIGN Van Cutsem 2018	Wszyscy pacjenci	2,7 (95%, CI: 2,6–2,7)	ND	ND	ND	ND
	Pacjenci bez mutacji KRAS	2,8 (95%, CI: 2,7–2,9)	ND	ND	ND	ND
	Pacjenci z mutacją KRAS	2,5 (95%, CI: 2,4–2,6)	ND	ND	ND	ND
Lin 2018	Wszyscy pacjenci	2,5 (95%, CI: 1,7–3,4)	ND	3,7 (95%, CI:2,2–5,2)	NR	0,009

ND – nie dotyczy, NR – nie raportowano, REG – regorafenib, FTD/TPI - triflurydyna z typiracylem, IQR – rozstęp międzykwartyłowy, CI – przedział ufności, HR – hazard względny.

^ponieważ FTD/TPI podawano 25 pacjentom w skojarzeniu z innym leczeniem, dodatkowo przeprowadzono analizę dla subpopulacji pacjentów otrzymujących FTD/TPI w monoterapii

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowane przeżycie wolne od progresji w kolejnych miesiącach przedstawiono tylko w jednym badaniu (CONSIGN Van Cutsem 2018). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10 Oszacowanie przeżycia wolne od progresji w 6-, 9- i 12 miesiącu – wyniki z badań pierwotnych

Badanie	PFS > 4 miesiące n/N (%)	Oszacowane 6- miesięczne przeżycie wolne od progresji (%)	Oszacowane 9- miesięczne przeżycie wolne od progresji (%)	Oszacowane 1- roczne przeżycie wolne od progresji (%)
CONSIGN Van Cutsem 2018	674/2 872 (23%)	15% (95% CI: 14%–16%)	8% (95% CI: 6%–9%)	4% (95% CI: 3%–5%)

PFS – przeżycie wolne od progresji

Źródło: opracowanie własne.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w 3 spośród 4 włączanych do analizy badaniach pierwotnych. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 11 Odpowiedź na leczenie – wyniki z badań pierwotnych

Badanie	Szczegóły dotyczące ocenianych punktów końcowych	CR n/N (%)			PR n/N (%)			SD n/N (%)			PD n/N (%)			NA n/N (%)		
		REG	FTD/TPI	REG + chem	REG	FTD/TPI	REG + chem	REG	FTD/TPI	REG + chem	REG	FTD/TPI	REG + chem	REG	FTD/TPI	REG + chem
Ogata 2020	Maksymalna odpowiedź	0/57 (0%)	0/77 (0%)	ND	1,57 (2%)	2,77(3%)	ND	17/57 (30%)	31/77 (40%)	ND	38/57 (67%)	43/77 (56%)	ND	1/57 (2%)	1/77 (1%)	ND
CORRELATE Decreux 2019	Pacjenci, którzy mieli przynajmniej jedną ocenę	0/758 (0%)	ND	ND	31/758 (4%)	ND	ND	164/758* (22%)	ND	ND	NR	NR	ND	NR	NR	ND
Lin 2018	Po 3 miesiącach	NR	ND	ND	NR	ND	ND	3/27 (11,1%)	ND	16/34 (47,1%)	24/27 (88,9%)	ND	18/34 (52,9%)	NR	NR	ND

REG – regorafenib, FTD/TPI - triflurydyna z typiracylem, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, ND – nie dotyczy, NR – nie raportowano.

* choroba stabilna przez przynajmniej 6 tygodni

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 12 Odpowiedź na leczenie – wyniki z badań pierwotnych

Badanie	Oceniany punkt końcowy	REG	FTD/TPI	p-value
Ogata 2020	ORR n/N (%)	1/57 (2%)	2/77 (3%)	1,000
	DCR n/N (%)	18/57 (32%)	33/77 (43%)	0,406
CORRELATE Decreux 2019	DCR n/N (%)	195/758 (26%)	ND	ND

REG – regorafenib, FTD/TPI - triflurydyna z typracylem, DCR – odsetek kontroli odpowiedzi na leczenie (CR+PR+SD); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR), ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.

BEZPIECZEŃSTWO

Wyniki przeglądów systematycznych

Metaanalizę wyników bezpieczeństwa w ramach porównania bezpośredniego przedstawiono w 2 (Chen 2019, Xue 2018) z 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą. W publikacji *Jing 2019* zestawiono jedynie najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowane w ramach badań CORRECT i CONCUR. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13 Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach CORRECT i CONCUR

Stopień	Zdarzenia niepożądane (n/N, %)				
CORRECT					
Dowolny	Zmęczenie 285/500 (57%)	Zespół ręka-stopa 316/500 (64%)	Biegunka 205/500 (42%)	Nadciśnienie 175/500 (35%)	Anoreksja 168/500 (33%)
3–5	Zespół ręka-stopa 83/500 (17%)	Zmęczenie 51/500 (10%)	Biegunka 36/500 (7%)	Nadciśnienie 36/500 (7%)	Wysypka lub złuszczenie 29/500 (6%)
CONCUR					
Dowolny	Zespół ręka-stopa 100/136 (73%)	Hiperbilirubinemia 50/136 (36%)	Podwyższone stężenie ALAT 32/136 (23%)	Podwyższone stężenie ASPAT 32/136 (23%)	Nadciśnienie 31/136 (22,8%)
3–5	Zespół ręka-stopa 100/136 (73%)	Nadciśnienie 15/136 (11%)	Podwyższone stężenie ALAT 9/136 (7%)	Hipofosfatemia 9/136 (7%)	Hiperbilirubinemia 9/136 (7%)

Źródło: *Jing 2019*.

Tabela 14 Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach CORRECT i CONCUR

Przegląd systematyczny z metaanalizą	Chen 2019	Xue 2018
	OR (95% CI)	OR, M-H, Random, 95% CI
Wszystkie AE	1,78 (1,16; 2,73)	3,73 (1,68; 8,28)
Wysokie stopnie AE	3,81 (1,61; 9,00)	NR
SAE	1,12 (0,94; 1,33)	NR
FAE	1,49 (0,45; 4,99)	NR
Biegunka	NR	7,12 (2,99; 16,99)
Zmęczenie	NR	1,96 (1,27; 3,04)
Zespół ręka-stopa	NR	38,60 (12,23; 121,80)
Trombocytopenia	NR	5,72 (1,74; 18,75)
Nadciśnienie	NR	7,34 (3,28; 16,41)
Anoreksja	NR	1,17 (0,63; 2,19)

AE – zdarzenia niepożądane, SAE – poważne zdarzenia niepożądane, FAE – śmiertelne zdarzenia niepożądane, OR – iloraz szans

Źródło: opracowanie własne na podstawie Chen 2019 i Xue 2018.

Wyniki badań pierwotnych

Bezpieczeństwo oceniano we wszystkich badaniach pierwotnych włączonych do analizy. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15 Działania niepożądane regorafenibu – wyniki badań pierwotnych (n, %)

Działania niepożądane	Ogata 2020 (n=57)		Lin 2018		CORRELATE Ducreux 2019 (n=1 037)						CONSIGN Van Cutsem 2018 (n=2 864)					
	Any	≥ 3	REG (n=27) wszystkie	REG + chemioterapia (n=34) wszystkie	TEAE			DRTEA			TEAE			DRTEAE		
					Any	III	IV	Any	III	IV	Any	III	IV	Any	III	IV
Wszystkie	NR	NR	18 (66,6%)	27 (19,4%)	990 (95%)	426 (41%)	41 (4%)	830 (80%)	338 (33%)	22 (2%)	99%	59%	7%	91%	54%	3%
Neutropenia	9 (16%)	1 (2%)	1 (3,7%)	4 (11,8%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia	36 (63%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11%	3%	<1 %	3%	1%	<0,1 %
Trombocytopenia	29 (51%)	7 (12%)	0 (0%)	2 (5,9%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gorączka neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperbilirubinemia	24 (42%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	22%	7%	2%	15%	4%	<1 %
Anoreksja	29 (51%)	2 (4%)	NR	NR	228 (22%)	22 (2%)	0	137 (13%)	16 (2%)	0	35%	4%	0%	24%	2%	0%
Biegunka	11 (19%)	2 (4%)	1 (3,7%)	4 (11,8%)	261 (25%)	38 (4%)	2 (<1%)	196 (19%)	31 (3%)	1 (<1%)	32%	6%	0%	25%	5%	0%
Zmęczenie	36 (63%)	5 (9%)	7 (25,9%)	6 (17,6%)	545 (53%)	106 (10%)	NR	425 (41%)	89 (9%)	NR	60%	17%	NR	46%	13%	NR
Gorączka	17 (30%)	0 (0%)	NR	NR	126 (12%)	2 (<2%)	0	26 (3%)	2 (<1%)	0	21%	1%	0%	7%	<1 %	0%
Zespół ręka-stopa	35 (61%)	4 (7%)	12 (44,4%)	16 (47,1%)	281 (27%)	77 (7%)	NR	273 (26%)	77 (7%)	NR	43%	14%	NR	42%	14%	NR
Śpiączka wątrobowa	3 (5%)	3 (5%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chrypka	15 (26%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	15%	<1%	NR	14%	<1 %	NR
Nudności/wymioty	5 (9%)	0 (0%)	NR	NR	130 (13%)	6 (1%)	NR	74 (7%)	3 (<3%)	NR	17%	1%	NR	11%	1%	NR
Proteinuria	23 (39%)	5 (9%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	14%	1%	0%	7%	1%	0
Zaburzenia skórne	12 (21%)	2 (4%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zapalenia jamy ustnej	4 (7%)	1 (2%)	1 (3,7%) – uszkodzenie śluzówki jamy ustnej	5 (14,7%) – uszkodzenie śluzówki jamy ustnej	185 (18%)	23 (2%)	0	159 (15%)	21 (2%)	0	27%	2%	0%	25%	2%	0%
Ból głowy	NR	NR	1 (3,7%)	1 (2,9%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	10%	1%	NR	5%	<1 %	NR
N/V	NR	NR	6 (22,2%)	7 (20,6%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR						
Nadciśnienie	NR	NR	1 (3,7%)	0 (0%)	174 (17%)	78 (8%)	1 (<1%)	144 (14%)	65 (6%)	1 (<1%)	35%	17%	<1 %	30%	15%	<1 %
Dyskomfort	NR	NR	2 (7,4%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR						
Utrata słuchu	NR	NR	0 (0%)	2 (5,9%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR						

Działania niepożądane	Ogata 2020 (n=57)		Lin 2018		CORRELATE Ducreux 2019 (n=1 037)						CONSIGN Van Cutsem 2018 (n=2 864)					
	Any	≥ 3	REG (n=27) wszystkie	REG + chemioterapia (n=34) wszystkie	TEAE			DRTEA			TEAE			DRTEAE		
					Any	III	IV	Any	III	IV	Any	III	IV	Any	III	IV
Ból brzucha	NR	NR	NR	NR	168 (16%)	36 (3%)	NR	29 (3%)	4 (<1%)	NR	21%	4%	NR	4%	<1%	NR
Utrata masy ciała	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	30%	2%	NR	13%	1%	NR
Zaparcia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	18%	1%	<0,1%	6%	<1%	<0,1%
Duszność	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	14%	2%	<1%	3%	<1%	0%
Zmiana głosu	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13%	<1%	NR	12%	<1%	NR
Hipofosfatemia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12%	6%	<1%	9%	5%	<1%
Podwyższone AST	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12%	3%	<1%	7%	2%	<1%
Wysypka grudkowo-plamkowa	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11%	3%	NR	10%	3%	NR

REG – regorafenib, TEAE – działanie niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia, DRTEA - działanie niepożądane związane z lekiem, które pojawiły się w trakcie leczenia, Any – jakiegokolwiek działania niepożądane NR – nie raportowano.

Źródło: opracowanie własne.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna oszacowana przez ekspertów:

Zgodnie z opinią eksperta [REDAKTOWANE] Lek wydłuża przeżycia całkowite chorych przeleczonych wcześniej dostępnymi terapiami w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym o 2,5 miesiące, natomiast czas wolny od nawrotu choroby pozostaje lepszy o ok. 1,5 miesiąca w porównaniu z BSC.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Piotra Potemskiego wyniki badania III fazy CORRECT wskazują, że regorafenib w porównaniu do placebo zwiększa medianę czasu ogólnego przeżycia z 5,0 do 6,4 miesiąca. Krzywe funkcji przeżycia chorych separowały się do 9 miesiąca obserwacji włączenie (po 3 mies. 80% vs 53%, a po 6 mies. 53% vs 44% i po 9 mies. 38% vs. 31%) – po 12 miesiącu zbiegały się (24% vs 24%). Nie odnotowano istotnych różnic w jakości życia między grupą eksperymentalną a kontrolną. Badania obserwacyjne obejmujące łącznie ponad 2 tys. chorych wskazują na podobną jak w badaniu II fazy skuteczność leku (mediana czasu ogólnego przeżycia, odpowiednio 7,7 mies. i 6,9 mies.)⁸.

Informacje na podstawie ChPL Stivarga:

Podsumowanie skuteczności klinicznej

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Stivarga oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CORRECT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective tumour response rate*, ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).

Randomizowano w sumie 760 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu (4 tabletki produktu leczniczego Stivarga, z których każda zawierała 40 mg regorafenibu) doustnie raz na dobę (N=505) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BSC), a druga grupa placebo (N=255) oraz BSC; czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie, po których następował 1 tydzień bez leczenia. Średnia dobową dawką otrzymanego regorafenibu wynosiła 147 mg.

Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania. Zaplanowaną wcześniej analizę okresową dotyczącą skuteczności przeprowadzono po wystąpieniu 432 zgonów. Badanie odślepiono po tym jak wymieniona planowana analiza okresowa dotycząca OS przekroczyła predefiniowaną granicę skuteczności.

Spśród 760 zrandomizowanych pacjentów, u których mediana wieku wynosiła 61 lat, 61% stanowili mężczyźni, 78% należało do rasy kaukaskiej, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. *performance status*, PS) 0 lub 1 wg ECOG. PS ≥ 2 był zgłaszany podczas leczenia produktem leczniczym Stivarga u 11,4% pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia i dawki dobowej, jak również wskaźnik modyfikacji dawki i zmniejszenia dawki były podobne do tych obserwowanych u pacjentów ze zgłoszonym PS ≥ 2 otrzymujących placebo (8,3%). Większość pacjentów z PS ≥ 2 przerwała leczenie z powodu progresji choroby. Punktem wyjściowym choroby była okrężnica (65%), odbytnica (29%) lub oba te narządy (6%). Mutację genu KRAS chwili włączenia do badania stwierdzono u 57% pacjentów.

Większość pacjentów (52%) otrzymała uprzednio 3 lub mniej linii leczenia z powodu choroby przerzutowej. Leczenie to obejmowało chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, leczenie anty-VEGF, a u pacjentów bez mutacji genu KRAS także leczenie anty-EGFR.

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

⁸ Ducreux M i wsp. Euro J Cancer 2019; 123; 146-154; Yamaguchi K i wsp. Oncologist 2019; 24: e450-e457)

częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p < 0,000001$, jednostronna).

Analiza podgrup dotycząca OS i PFS bez progresji wykazała przewagę leczenia regorafenibem nad stosowaniem placebo niezależnie od: wieku pacjentów (<65 i ≥ 65 r.ż.), płci, stanu sprawności ECOG, punktu wyjścia choroby nowotworowej, czasu od pierwszego rozpoznania nowotworu do rozpoznania choroby przerzutowej, rodzaju wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, liczby linii wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej oraz obecności mutacji KRAS lub jej braku.

Analiza podgrup według historycznego stanu mutacji KRAS pod względem przeżycia całkowitego wykazała przewagę leczenia regorafenibem nad stosowaniem placebo u pacjentów bez mutacji KRAS natomiast u pacjentów z obecnością tej mutacji zaobserwowano liczbowo mniejszą skuteczność; skuteczność pod względem PFS na korzyść leczenia regorafenibem obserwowano niezależnie od stanu mutacji KRAS. Współczynnik ryzyka (95% CI) dla OS wyniósł 0,653 (0,476 – 0,895) w grupie pacjentów bez guzów z mutacją KRAS i 0,867 (0,670 – 1,123) w grupie pacjentów z guzami z mutacją KRAS, bez dowodów na zróżnicowanie w skuteczności leczenia (test interakcji bez istotnego znaczenia). Współczynnik ryzyka (95% CI) dla PFS wyniósł 0,475 (0,362 – 0,623) w grupie pacjentów z guzami bez mutacji KRAS oraz 0,525 (0,425 – 0,649) w grupie pacjentów z guzami z mutacją KRAS.

W drugim, międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CONCUR) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga u 204 uprzednio leczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego (> 90% z Azji Wschodniej) z przerzutowym rakiem jelita grubego u których doszło do progresji choroby po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie. Tylko 59,5% pacjentów włączonych do badania CONCUR uprzednio otrzymywało leki anty-VEGF lub anty-EGFR. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł 0,550 ($p = 0,000159$ stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca (95% CI 0,395; 0,765). PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,311; $p < 0,000001$) mediana PFS wynosiła 3,2 miesiąca dla produktu leczniczego Stivarga w porównaniu z 1,7 miesiąca dla placebo. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga plus BSC w badaniu CONCUR był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CORRECT.

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-stop, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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. 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).

Uważa się jednak, że w docelowej populacji pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, po wyczerpaniu wszystkich obecnie dostępnych opcji terapeutycznych, korzyści wynikające ze stosowania regorafenibu przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem (EMA 2013).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDACTED] w trakcie stosowania leku Stivagra, może dojść do pogorszenia jakości życia, jednak nie gorszej w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie dobremu leczeniu objawowemu. Aktualne dowody wykazują, że regorafenib może być cenną opcją leczenia u pacjentów przeleczonych z powodu zaawansowanego raka jelita grubego, w dobrym stanie ogólnym mimo ryzyka wystąpienia działań niepożądanych z uwagi na brak innej opcji terapeutycznej. Wydaje się, że grupą pacjentów mogących odnieść największą korzyść z leczenia są chorzy w dobrym stanie ogólnym i bez gwałtownej progresji na wcześniejszych terapiach.

Ekspert kliniczny prof. dr hab. med. Piotr Potemski wskazuje, że zysk w czasie ogólnego przeżycia jest niewielki, ale podobny jak w przypadku refundowanego ze środków publicznych triflurydyny z typiracylem. Toksyczność regorafenibu jest dość istotna, ale 2/3 chorych uczestniczących w badaniu CORRECT wymagała modyfikacji dawkowania z powodu wystąpienia objawów niepożądanych (m.in. zmęczenie, zespół ręka-stopka, biegunka).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

22.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines/>)
- światowe: *National Comprehensive Cancer Network* (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- pozostałe: *American Society of Clinical Oncology* (<http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>), *National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk>), *National Cancer Institute* (<https://www.cancer.gov/>), *Agency for Healthcare Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/research/publications/pubcomguide/index.html>),

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																													
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2015 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie systemowe</u> Leczenie trzeciej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab zastosowany w monoterapii w trzeciej linii leczenia poprawia parametry dotyczące przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną w porównaniu z leczeniem objawowym (mediana czasu przeżycia całkowitego — 9,5 wobec 4,8 miesiąca, znamiennej redukcja względnego ryzyka zgonu o 45%) oraz poprawia jakość życia. • Brak wpływu panitumumabu zastosowanego w trzeciej linii leczenia na czas przeżycia całkowitego prawdopodobnie wiąże się z założoną w badaniu rejestracyjnym zmianą losowo wybranego sposobu leczenia po stwierdzeniu progresji. Bezpośrednie porównanie obu przeciwciał anti-EGFR wskazuje na ich podobną skuteczność. Możliwość bezpiecznego stosowania panitumumabu u chorych, którzy podczas leczenia cetuksymabem mieli ostre reakcje nadwrażliwości, nie została ostatecznie potwierdzona • Monoterapia regorafenibem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana — 6,4 wobec 5,0 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem niepożądanych działań u znacznej części chorych <p>Dla bewacyzumabu, afl berceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).</p>																																													
<p>European Society of Medical Oncology ESMO 2016 (Europa) ESMO 2017 (Azja)</p>	<p>Trzecia linia leczenia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Cel leczenia</th> <th colspan="3">Cytoredukcja</th> <th colspan="3">Kontrola choroby (kontrola progresji)</th> </tr> <tr> <th>Profil molekularny</th> <th>RAS wt</th> <th>RAS mt</th> <th>BRAF mt</th> <th>RAS wt</th> <th>RAS mt</th> <th>BRAF mt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Trzecia linia</td> </tr> <tr> <td>Preferowany wybór</td> <td>Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR (o ile wcześniej nie zastosowano) lub irynotekan +cetuxymab (jeśli nie zastosowano wcześniej)</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> <td></td> <td>Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR lub irynotekan +cetuxymab</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Drugi wybór</td> <td>Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> </tr> <tr> <td>Trzeci wybór</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych bez mutacji RAS i BRAF, wcześniej nieleczonych przeciwciałami anti-EGFR, należy rozważyć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem; obydwa leki w monoterapii są podobnie efektywne [I, A]. W przypadku nowotworu opornego na irynotekan, połączenie cetuksymabu z irynotekaniem jest bardziej aktywne niż monoterapia cetuksymabem [II, B]. Nie ma jednoznacznych dowodów skuteczności podawania innego przeciwciała anti-EGFR, jeśli doszło do oporności na leczenie anti-EGFR [I, C]. 	Cel leczenia	Cytoredukcja			Kontrola choroby (kontrola progresji)			Profil molekularny	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Trzecia linia							Preferowany wybór	Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR (o ile wcześniej nie zastosowano) lub irynotekan +cetuxymab (jeśli nie zastosowano wcześniej)	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl		Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR lub irynotekan +cetuxymab			Drugi wybór	Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)				Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl	Trzeci wybór	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl				Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl		
Cel leczenia	Cytoredukcja			Kontrola choroby (kontrola progresji)																																										
	Profil molekularny	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt																																							
Trzecia linia																																														
Preferowany wybór	Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR (o ile wcześniej nie zastosowano) lub irynotekan +cetuxymab (jeśli nie zastosowano wcześniej)	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl		Dwa chemioterapeutyki + anti-EGFR lub irynotekan +cetuxymab																																									
Drugi wybór	Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)				Anti-EGFR w monoterapii (o ile wcześniej nie zastosowano)	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl																																							
Trzeci wybór	Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl				Regorafenib lub triflurydyna/ tipiracyl																																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych, którzy wcześniej otrzymywali fluoropirymidynę, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab, przeciwciała anti-EGFR (jeśli nie stwierdzono mutacji RAS), zaleca się użycie regorafenibu [I, B]⁵⁴ lub triflurydyny/tipiracylu [I, B]. <p>Oznaczenia mutacji RAS należy wykonać u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania mCRC [I, A]. Mutacja RAS ma ujemną wartość predykcyjną w odniesieniu do leczenia chorych na mCRC za pomocą przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (<i>epidermal growth factor receptor</i> – EGFR). Dlatego oznaczenie to jest konieczne przed rozpoczęciem terapii cetuksymabem lub panitumumabem [I, A].</p> <p>Wyniki badania mutacji RAS powinien obejmować co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KRAS – eksony 2, 3 i 4 (kodony 12, 13, 59, 61, 117, 146) oraz • NRAS – eksony 2, 3 i 4 (kodony 12, 13, 59, 61, 117). <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</p> <p>II - Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>Siła zalecenia:</p> <p>A - Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</p> <p>B - Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p> <p>C - Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</p>
<p align="center">National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2018 (USA)</p>	<p>Obecne postępowanie w rozsiały przetrutowym raku okrężnicy i odbytnicy obejmuje różne leki, w połączeniu lub jako pojedyncze leki: 5-FU/LV, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, ziv-afl bercept, ramukirumab, regorafenib, triflurydyna/tipiracyl, pembrolizumab, nivolumab i vemurafenib.</p> <p>Jako wstępną terapię choroby przetrutowej u pacjentów, u których wskazana jest terapia systemowa, rekomendowany jest wybór jednego ze schematów: FOLFOX, FOLFOXIRI, CapeOx, infuzja 5-FU/LV lub kapecytabiny, lub FOLFOXIRI, z użyciem lub bez leków celowanych. Regorafenib wykazał jedynie aktywność u pacjentów, którzy mieli progresję we wszystkich standardowych terapiach, dlatego dodano regorafenib jako dodatkową linię terapii dla pacjentów z przetrutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię. Regorafenib może być podawany przed lub po triflurydyna/tipiracyl, żadne dane nie wskazują lepszej kolejności tych terapii.</p>
<p align="center">National Institute for Health and Care Excellence NICE 2015</p>	<p><u>Dalsze lub alternatywne linie leczenia:</u> NICE nie może wydać rekomendacji dotyczącej stosowania regorafenibu w mCRC ze względu na brak przedłożenia przez firmę dowodów naukowych.</p>

mCRC – przerzutowy rak jelita grubego

Źródło: opracowanie własne.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące postępowania w mCRC. 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.

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano dwie opinie eksperckie. W opinii [REDAKTOWANE] nie ma alternatywnych do regorafenibu opcji terapeutycznych poza opieką paliatywną i leczeniem objawowym oraz opcją leczenia Encorfenib + anti-EGFR u chorych z mutacją BRAF⁹ w ramach RDTL (wąska grupa chorych). Z kolei w opinii prof. dr hab. med. Piotra Potemskiego refundowane, bądź potencjalnie refundowane w ramach RDTL terapie obejmują:

- Immunoterapię w przypadku niestabilności mikrosatelitanej/sMMR (dotyczy kilku procent chorych),
- Lek anti+BRAF z przeciwciałem anti-EGFR w przypadku mutacji BRAF V600 (dotyczy kilku procent chorych),
- Leki anti-HER2 (np. trastuzumab) w przypadku nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2 (dotyczy około 2% chorych),
- Leczenie wyłącznie objawowe ± paliatywna radioterapia (dotyczy wszystkich chorych).

⁹ Komentarz analityka: wnioskowane wskazanie dotyczy mutacji KRAS

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. 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.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc po uwagę, że zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Aktualny stan finansowania produktu Stivarga

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W załączniku do Zlecenia MZ podano, że koszt netto 3 miesięcznej terapii wnioskowaną technologią lekową wyniesie: [REDACTED]

Tabela 17 Ceny i koszty produktu leczniczego Stivarga

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Stivarga (regorafen b)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]
według obwieszczenia MZ z dnia 21.12.2020	Nie dotyczy	Nie dotyczy

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia. Dawkowanie ujęte we wniosku jest zgodne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Stivarga.

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.

Należy również podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczącej rzeczywistej ceny leków, instrumentów podziału ryzyka, kosztów podania czy potrzeby redukcji dawki w wyniku wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych.

Koszt terapii alternatywnych

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Stivarga oszacowanej na podstawie ceny wskazanej w zleceniu. Do oszacowania liczebności populacji docelowej zweryfikowano dane dotyczące liczby pacjentów w 2019 r. według rozpoznania głównego C19 - *Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego* – 3 875 pacjentów¹⁰. Dane oszacowane na podstawie bazy NFZ z 2019 r. nie odzwierciedlają rzeczywistej populacji, z uwagi na brak informacji dotyczących liczebności pacjentów u których wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z tym, do oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- Uczestnicy programu lekowego (LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO), u których zastosowano III i kolejne linie leczenia (TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM) – 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 275 osób¹¹ 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 osób¹².
- Dane oszacowane przez Prof. dr hab. med. Piotra Potemskiego:
 - Wariant maksymalny: 1 000 chorych
 - Wariant realny: połowa chorych otrzymujących w ciągu roku po raz pierwszy triflurydynę z tipiracylem
- Dane oszacowane przez ██████████ około 300–400 pacjentów rocznie¹³.

Na podstawie powyższych danych przyjęto założenie wariantu maksymalnego, średniego oraz minimalnego. Wariant maksymalny określono jako maksymalną liczbę chorych określoną przez eksperta klinicznego prof. Piotra Potemskiego tj. 1 000 pacjentów. Jako wariant pośredni określono populację na podstawie średniej liczby pacjentów określonej przez ██████████ tj. 350 chorych. W wariantcie minimalnym uwzględniono wartość realną wskazaną przez profesora oraz liczbę pacjentów określoną 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 275 osób, co daje w zaokrągleniu 138 pacjentów (połowa chorych otrzymujących w ciągu roku po raz pierwszy triflurydynę z tipiracylem).

W wyniku oszacowań na podstawie powyższych źródeł populacja docelowa może wynieść od około 138 do 1 000 przypadków. Poszczególne oszacowania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikającej ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 18 Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 1 000 pacjentów (ekspert)	Koszt 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 350 pacjentów (ekspert kliniczny)	Koszt 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 138 pacjentów (dane NFZ 2019+ekspert)
Stivarga (regorafenib)			
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████

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

¹⁰ Brak danych dotyczących rozpoznania C19.1

¹¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html>

¹² <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv.6543.html>

¹³ Do obliczeń przyjęto średnią, 350 pacjentów

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Abrahamo 2017	Abrahamo A.B.K. et al., A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer, 2017; pii: S1533-0028(17)30105-6
Bekaii-Saab 2019	Bekaii-Saab T et al., Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2019. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30272-4
Chen 2019	Chen J. et al., Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. Med Sci Monit, 2019; 25: 9179-9191
CORRELATE Van Cutsem 2018	Van Cutsem E. et al., Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-ARm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. The Oncologist 2019;24:185–192
CONSIGN Ducreux 2019	Ducreux M. et al., Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. European Journal of Cancer 123 (2019) 146e154
Jing 2019	Jing Z. et al., A comparison of regorafenib and fruquintinib for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology https://doi.org/10.1007/s00432-019-02964-6
Lin 2018	Lin C.Y. et al., Combination chemotherapy with Regorafenib in metastatic colorectal cancer treatment: A single center, retrospective study. PLoS ONE 2018; 13(1):e0190497.
Mercier 2017	Mercier J. et al., A Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Series of Regorafenib for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2017; 37(11):5925-34.
Ogata 2020	Ogata M. et al., Regorafenib vs trifluridine/tipiracil for metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies: A multicenter retrospective comparison study in Japan. PLoS ONE 15(6): e0234314. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234314
Skarderud 2018	Skarderud R.M. et al., Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2018; 62:61-73
Sonbol 2019	Sonbol M.B. et al., A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. The Oncologist 2019;24:1174–1179.
Xue 2019	Xue W.S. et al., A meta-analysis of safety and efficacy of regorafenib for refractory metastatic colorectal cancer. Medicine (2018) 97:40(e12635)
Zhang 2019	Zhang Q. et al., Regorafenib, TAS-102, or fruquintinib for metastatic colorectal cancer: any difference in randomized trials? International Journal of Colorectal Disease https://doi.org/10.1007/s00384-019-03477-x

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016	Van Custem E. et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/pdf (dostęp w dniu 30.12.2020)
ESMO 2017	Yoshino T. et al. Pan-Asian adapter ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal disease cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35017-3/pdf (dostęp w dniu 30.12.2020)
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, National Comprehensive Cancer Network 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (dostęp w dniu 30.12.2020)
NICE 2015	NICE. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal). https://www.nice.org.uk/guidance/ta334/resources/regorafenib-for-metastatic-colorectal-cancer-after-treatment-for-metastatic-disease-terminated-appraisal-pdf-82602547375813 (dostęp w dniu 30.12.2020 r.)
PTOK 2015	Potemski P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Nowotwory układu pokarmowego 2015 rok. str. 180-196

Pozostałe publikacje

ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (dostęp w dniu 22.12.2020 r.)
EMA 2013	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Stivarga International non-proprietary name: REGORAFENIB Procedure No. EMEA/H/C/002573/0000. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/stivarga-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp w dniu 23.12.2020 r.)

EMA 2017	European public assessment report (EPAR) for Stivarga. EPAR summary for the public. EMA/451550/2017. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/stivarga-epar-summary-public_en.pdf (dostęp w dniu 23.12.2020 r.)
KRN	Źródło internetowe: http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego-2/ (dostęp w dniu 22.12.2020)
ORP 42/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 42/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C18.6)
ORP 43/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 43/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C20)
OT.422.68.2020	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej. Data ukończenia: 24.06.2020 r.
OT.422.7.2020	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18). Data ukończenia: 12 lutego 2020 r.
SRP 132/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. w sprawie braku zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego „Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenie raka jelita grubego

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(„regorafenib”[Supplementary Concept]) AND („Colorectal Neoplasm”[Mesh])	261