

Opinia nr 7/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych opisujących skuteczność regorafenibu w porównaniu z placebo wskazują na możliwą korzyść w leczeniu raka jelita grubego w stadium rozsiewu. Należy jednak wskazać, że wydłużenie przeżycia całkowitego nie przekraczało 1.5-2.5 miesiąca. Dla przeżycia bez progresji choroby różnica w porównaniu z placebo wynosiła około 2.5 miesiąca. Wskaźniki te są niższe od wartości progowych wskazywanych jako istotne przez American Society of Clinical Oncology (ASCO) w ocenie wyników badań klinicznych w raku jelita grubego u chorych nie będących kandydatami do standardowej terapii drugiej lub trzeciej linii.

Należy zaznaczyć, że oceniany wniosek nie wskazuje, czy produkt leczniczy Stivarga stosowany będzie w terapii skojarzonej czy też monoterapii, co jest istotnym aspektem warunkującym skuteczność terapii. Jedno z włączonych do analizy badań klinicznych (Lin 2018) wskazuje na wyższą skuteczność stosowania regorafenibu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do monoterapii regorafenibem. Wyniki dot. przeżycia całkowitego wskazują na możliwość większego wydłużenia OS w grupie leczenia

skojarzonego (mediana OS wynosiła 20,9 (95% CI: 10,1-31,7) miesięcy w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95% CI: 8,3-12,3) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem).

Biorąc po uwagę koszty związane z finansowaniem wnioskowanej technologii oraz wątpliwą na ten moment korzyść kliniczną, brak jest podstaw do wydania pozytywnej opinii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii CRC, a najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania (dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso a uboga w warzywa, owoce, wapń i selen, jest kojarzona z rakiem jelita grubego).

Rokowanie w CRC zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B (guz przekraczający ścianę jelita), C (przerzuty w węzłach chłonnych) i D (przerzuty odległe), przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

Według danych otrzymanych z NFZ liczba pacjentów, u których postawiono rozpoznanie wg ICD10: C18.6 „Nowotwór złośliwy jelita grubego (okrężnica zstępująca)”, określone u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące, wyniosła:

- w roku 2015 – 2609 pacjentów
- w roku 2016 – 2701 pacjentów
- w roku 2017 – 2412 pacjentów (dane na rok 2017 obejmują miesiące I – IX).

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta oraz poprawę jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć zatem można, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy ostatniej linii leczenia choroby.

W świetle wytycznych klinicznych i opinii ekspertów, alternatywną technologią medyczną mógłby stanowić produkt leczniczy Lonsurf zawierający substancję czynną triflurydyna/typiracyl. Stosowanie tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych (lek ten uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu analogicznym

do omawianego w niniejszej opinii, co w świetle zapisów ustawowych neguje zasadność jego finansowania również w tym trybie).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stivarga, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- przerzutowy rak jelita grubego (mCRC), u pacjentów 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;
- nieoperacyjne lub przerzutowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, u pacjentów, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem;
- rak wątrobowokomórkowy, wcześniej leczony sorafenibem

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z rakiem jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, co jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym opisanym w pozycji pierwszej.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- 2 retrospektywne, dwuramienne badania opisujące skuteczność praktyczną:
 - Lin 2018 –porównujące terapię regorafenib + chemioterapia (5-FU, oksaliplatyna, irynotekan, FOLFOX lub FOLFIRI) z monoterapią regorafenibem. W badaniu wzięło udział 57 pacjentów (gr. badana: 34, gr. kontrolna: 27), zaś mediana czasu obserwacji wynosiła 10,4 miesiąca w grupie badanej i 6,1 miesiąca w grupie kontrolnej;
 - Moriwaki 2018 – porównujące regorafenib z terapią triflurydyna/typiracyl (TFTD). W badaniu wzięło udział 550 pacjentów (gr. badana: 223, gr. kontrolna: 327), zaś mediana czasu obserwacji wynosiła w grupie regorafenibu – 17,6 miesiąca, w grupie TFTD – 17,3 miesiąca.
- 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami, w tym 3 obejmujące badania skuteczności klinicznej i 1 obejmujący badania skuteczności praktycznej:
 - Skarderud 2018 – 24 włączone badania, w tym 19 raportujących dane skuteczności i bezpieczeństwa, 3 raportujące tylko skuteczność i 2 raportujące tylko bezpieczeństwo. Liczebność populacji we włączonych badaniach wynosiła od 30 do 2864 pacjentów. Włączono 2 badania RCT III fazy (CONCUR i CORRECT, porównujące regorafenib do placebo), 3 badania II fazy, 10 badań prospektywnych i 9 badań retrospektywnych. Dwa badania retrospektywne porównują regorafenib z TAS-102. W większości badań badano regorafenib, jako terapię trzecią lub późniejszą, tylko jedno badanie dotyczyło monoterapii regorafenibem w leczeniu pierwszego rzutu.
 - Hofheinz 2016 – 3 kontrolowane randomizowane badania (CORRECT, CONCUR, RESOURCE) z 1764 pacjentami (641 otrzymywało regorafenib, 534 otrzymywało TAS-102 i 589 placebo; wszyscy otrzymali BSC).

- Abrahao 2017 – 8 badań, w tym 2 porównujące leczenie regorafenibem vs placebo (badanie CORRECT – 760 pacjentów; podgrupy badania CONCUR – 81 pacjentów)
- Mercier 2017 – 12 retrospektywnych serii (702 pacjentów; 56,8% pacjentów z pierwotnym guzem zlokalizowanym w jelicie grubym, i 43,2% w odbytnicy).

Skuteczność

Wyniki badań pierwotnych

W badaniu Lin 2018 mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 20,9 (95% CI: 10,1-31,7) miesięcy w grupie z leczeniem skojarzonym i 10,3 (95% CI: 8,3-12,3) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,015$). Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival, PFS) wynosiła 3,7 (95% CI: 2,2-5,2) miesięcy w grupie leczenia skojarzonego i 2,5 (95% CI: 1,7-3,4) miesięcy w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,009$). Łącznie 58,3% pacjentów pozostało przy życiu w obserwacji rocznej w grupie leczenia skojarzonego i 26,8% w grupie monoterapii regorafenibem.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,5 miesiąca (2,8-6,8) w grupie skojarzonego leczenia i 2,9 miesiąca (2,0-4,0) w grupie monoterapii regorafenibem ($p=0,037$). Odsetek kontroli choroby po trzymiesięcznym leczeniu wyniósł 47,1% (16/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 11,1% (3/27 pacjentów) w grupie monoterapii regorafenibem. Zakończenie leczenia regorafenibem było związane z postępem choroby: 70,6% (24/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 70,4% (19/27 pacjentów) w grupie monoterapii.

W badaniu Moriwaki 2018 mediana OS wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI, 6,8-9,2) w grupie regorafenibu i 7,4 miesiąca (95% CI, 6,6-8,3) w grupie TFTD. Nie było istotnej różnicy między obiema grupami (nieskorygowany współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) grupy TFTD do grupy regorafenibu, wyniósł 1,03; 95% CI: 0,85-1,26; $p=0,75$). W analizie z uwzględnieniem efektu predyspozycji (ang. propensity score) dla OS, zaobserwowano podobne wyniki pomiędzy dwiema grupami (skorygowany HR=0,96, 95% CI: 0,78-1,18; $p=0,69$). Ponadto, PFS i czas do osiągnięcia statusu ECOG \geq 2 były podobne w obu grupach (odpowiednio HR, 0,94 i 1,00), chociaż TTF był dłuższy w grupie TFTD niż w grupie regorafenibu (skorygowany HR=0,81; CI: 0,68-0,97; $p=0,025$).

Wnioski autorów przeglądów systematycznych

W publikacjach Skarderud 2018 oraz Abrahao 2017 wskazano, że regorafenib wywiera klinicznie istotny wpływ na PFS i OS w leczeniu opornego na leczenie mCRC. Kluczowe wyniki przeglądu:

- metaanaliza dla PFS wykazała znaczący efekt leczenia regorafenibu w porównaniu do placebo; wyższe o 60% prawdopodobieństwo wydłużenia PFS, HRang. hazard ratio – iloraz hazardów)= 0,40 (95% CI: 0,26 0,63; $p=0,02$)
- metaanaliza dla OS wykazała znacząco większy efekt leczenia regorafenibem w porównaniu do placebo; wyższe o 33% prawdopodobieństwo wydłużenia OS, HR=0,67 (95%, CI: 0,48 0,93, $p=0,08$)

W przeglądzie systematycznym Hofheinz 2016 metaanaliza wykazała korzyść aktywnego leczenia względem kontroli dla OS:

- wyższe o 23% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CORRECT, HR=0,77 (95% CI: 0,64 0,94);
- wyższe o 1% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR, podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF, HR= 0,99 (95% CI: 0,48 2,03);
- wyższe o 52% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF i anti-EGFR, HR=0,48 (95% CI: 0,22 0,08);

oraz korzyść aktywnego leczenia względem kontroli dla PFS:

- wyższe o 51% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CORRECT, HR= 0,49 (95% CI: 0,42–0,58);
- wyższe o 71% prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR, podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF, HR= 0,29 (95% CI: 0,14 0,61);
- wyższe o 65% prawdopodobieństwo wydłużenie przeżycia całkowitego w badaniu CONCUR podgrupa z wcześniejszym leczeniem anti-VEGF i anti-EGFR, HR=0,35 (95% CI:0,15 0,81).

Wyniki przeglądu Mercier 2017 i wykonana metaanaliza potwierdziły umiarkowaną skuteczność regorafenibu w późnym stadium mCRC w praktyce codziennej praktyki klinicznej poza próbami klinicznymi. Przyszła identyfikacja biomarkerów może pomóc w dalszym dostosowaniu tego leczenia w celu uzyskania maksymalnych korzyści klinicznych.

Bezpieczeństwo

W badaniu Lin 2018 w grupie leczenia skojarzonego regorafenib+chemioterapia 27 (79,4%) pacjentów, a w grupie monoterapii regorafenibem 18 (66,6%) pacjentów, doświadczyło działań niepożądanych któregośkolwiek stopnia. Zakończenie leczenia spowodowane działaniami niepożądanymi raportowano u 23,5% (8/34 pacjentów) w grupie skojarzonego leczenia i 25,9% (7/27 pacjentów) w grupie monoterapii regorafenibem.

W badaniu Moriwaki 2018 częstość występowania toksyczności hematologicznej stopnia co najmniej 3 była niższa w grupie regorafenibu niż w grupie TFTD (13% w porównaniu z 39%; $p<0,001$); w przypadku toksyczności niehematologicznej w stopniu co najmniej 3, była ona większa w grupie regorafenibu niż w grupie TFTD (47% vs. 13%; $p<0,001$). W badaniu tym przerwano terapię z powodu toksyczności związanej z leczeniem u 54 (24%) pacjentów w grupie regorafenibu i 21 (7%) pacjentów w grupie TFTD ($p<0,001$).

W publikacji Skarderud 2018 wskazano, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem regorafenibem były częste, ale typowe dla inhibitorów kinazy tyrozynowej o wielu celach i są w większości możliwe do opanowania. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa regorafenibu, potrzebne są dalsze badania w celu zbadania alternatywnych podejść do dawkowania regorafenibu oraz zbadania klinicznych i molekularnych biomarkerów, które mogą pomóc w wyborze w wyborze najbardziej adekwatnych kandydatów do leczenia pacjenta

Zgodnie z ChPL Stivarga najpoważniejsze działania niepożądane leku to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenia. Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) to ból, zespół ręka-stopa, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Stivarga została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w omawianym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Populacja w badaniu Moriwaki 2018 składała się tylko z pacjentów Japońskich, co może nie odzwierciedlać rzeczywistych warunków klinicznych dla populacji polskiej (autorzy zaznaczają, że nie obserwowano różnic między populacją Japońską i Zachodnią w kluczowych badaniach).

- W badaniach włączonych do analizy podawano wyniki łącznie dla nowotworów okrężnicy i odbytnic
- Zgodnie z ChPL oraz dokumentami dołączonymi do wniosku dawka regorafenibu wynosi 160 mg. Należy wskazać, że w badaniu Lin 2018 początkowo dawkę tą otrzymywało tylko 6 pacjentów (10% pacjentów).
- W badaniu Lin 2018 wyniki podane w tabeli 2 odbiegają od wyników przedstawionych w tekście dla czasu obserwacji i OS, na podstawie tekstu i wyników krzywej przeżycia przedstawionych w materiałach dodatkowych do artykułu przyjęto wartości przedstawione w tekście publikacji.
- 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).

Efektywność technologii alternatywnych

Odstąpiono od przedstawiania efektywności technologii alternatywnych z uwagi na fakt, że jedyną alternatywę dla stosowania regorafenibu stanowi lek, który uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu analogicznym do omawianego w niniejszej opinii, wobec czego w świetle zapisów ustawowych nie jest możliwe jego finansowanie również w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta wynosi [REDACTED] netto ([REDACTED]) przy założeniu stosowania dziennej dawki 4x 40 mg.

Z uwagi na negatywną rekomendację Prezesa Agencji dla leku Lonsurf odstąpiono od szacowania kosztów dla tej technologii.

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

Według danych otrzymanych z NFZ liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD10: C18.6 „Nowotwór złośliwy jelita grubego (okrężnica zstępująca)” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące:

- w roku 2015 – 2609 pacjentów;
- w roku 2016 – 2701 pacjentów;
- w roku 2017 – 2412 pacjentów (dane na rok 2017 obejmują miesiące I – IX).

Według ekspertów klinicznych populacja docelowa może wynosić od 400 do 1000 osób.

Przy założeniu zakresu liczebności pacjentów od 400 do 1000 oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących organizacji:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2017;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016, ;

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2015.

W wytycznych NCCN wskazano, że obecne postępowanie w rozsiałym przerzutowym raku okrężnicy obejmuje różne leki, w połączeniu lub jako pojedyncze leki: 5-FU/LV, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, ziv-aflibercept, ramukirumab, regorafenib, triflurydyna/typiracyl, pembrolizumab i niwolumab. Przy czym wytyczne zaznaczają że regorafenib wykazał jedynie aktywność u pacjentów, mieli progresję we wszystkich standardowych terapiach, dlatego dodano regorafenib, jako dodatkową linię terapii dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię.

Wytyczne ESMO wskazują jako opcje terapeutyczne w trzeciej linii leczenia regorafenib lub triflurydynę/typiracyl.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5643.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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 jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu