



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”*

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.

Uzasadnienie

Stivarga w niewielkim stopniu (około półtora miesiąca) wydłuża życie chorych z zaawansowanym, rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około tygodnia przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących w poważnym stopniu obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: leczenie raka jelita grubego. Oceniany produkt leczniczy posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.

W korespondencji z dnia 12 listopada 2012 r. Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące zbadania zasadności wydawania zgody na refundację sprowadzonego z zagranicy produktu leczniczego niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, dopuszczonego do obrotu bez konieczności uzyskiwania pozwolenia (zgodnie z art. 4 ust 3 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne). W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z rejestracji produktu leczniczego Stivarga jedynie na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej), Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej. Następnie w toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej. W dniu 19 listopada 2012 r. Minister Zdrowia zaakceptował zaproponowaną przez Prezesa AOTM drogę postępowania w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Stivarga (regorafenib). W dniu 22 listopada 2012 r. polski przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przekazał wersję elektroniczną publikacji *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial* opublikowaną w wersji internetowej czasopisma *The Lancet* ww. dnia. Publikacja była omówieniem wyników badania



CORRECT, które dotąd dostępne było jedynie w formie abstraktu konferencyjnego. W wyniku ustaleń z Ministrem Zdrowia zdecydowano włączyć wyniki powyższej publikacji do oceny.

Problem zdrowotny

W strukturze zachorowań nowotwory jelita grubego zajmują obecnie drugie miejsce u obu płci (mężczyźni 11,9%, kobiety 10,3%). W 2007 r. liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła 7 892 u mężczyzn i 6 352 u kobiet. W 2005 r. nowotwory jelita grubego stanowiły drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów nowotworowych. Z powodu tego nowotworu zmarło niemal 5 000 mężczyzn i ponad 4 300 kobiet.

Zachorowalność i umieralność zwiększają się u obu płci wraz z wiekiem, przy czym wzrost jest szybszy u mężczyzn. W populacji mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego 62% występuje u osób powyżej 65. r.ż., podczas gdy u kobiet – 66% (zgony odpowiednio – 70% i 77%). Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75. roku życia. Rosnący trend umieralności utrzymuje się nawet powyżej 65. roku życia u mężczyzn, podczas gdy u starszych kobiet tempo wzrostu umieralności ulega zahamowaniu.

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane, chociaż niewątpliwymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne, gruczolowe polipy i niektóre choroby zapalne jelita grubego oraz czynniki środowiskowe (głównie dietetyczne). Większość raków jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka.

Opis ocenianego świadczenia

Stivarga zawiera substancję czynną regorafenib, będącą inhibitorem kinazy. Stivarga znajduje się obecnie na liście leków, dla których złożony został wniosek o dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Wniosek został zwalidowany przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Produkt leczniczy dopuszczony jest do obrotu obecnie wyłącznie na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej we wskazaniu: leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy (CRC), którzy byli wcześniej leczeni z zastosowaniem fluoropirymidyny, chemioterapii opartej na oksaliplatynie i irynotekanie, terapii anty-VEGF, a w przypadku stwierdzenia genu KRAS typu dzikiego, terapii anty-EGFR.

Alternatywne świadczenia

Według opinii eksperta klinicznego „w czwartej linii leczenia najczęściej w Polsce stosowane jest postępowanie objawowe”. W Polsce dostępne jest ono w ramach leczenia szpitalnego, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Skuteczność kliniczna

Regorafenib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy (badanie CORRECT). W badaniu uczestniczyło 760 chorych; w jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali regorafenib oraz leczenie objawowe, w drugim placebo i leczenie objawowe (randomizacja 2:1). Obiektywne odpowiedzi w wyniku zastosowanej terapii obserwowano u 1,6% chorych leczonych regorafenibem i 0,4% otrzymujących placebo. Mediana czasu do progresji (PFS) była minimalnie dłuższa w grupie badanej (1,9 vs 1,7 miesięcy; HR=0,49 95%CI: 0,42-0,58; p<0,000001). Również mediana całkowitego przeżycia (OS) chorych była dłuższa w grupie leczonej regorafenibem (6,4 vs 5,0; HR=0,77 95%CI: 0,63-0,94; p=0,0052).

W badaniu przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów oraz pomiary użyteczności stanu zdrowia przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D. Wyniki wskazują, że jakość życia pacjentów przyjmujących regorafenib jest nieznacznie niższa od jakości życia pacjentów otrzymujących placebo.

Analiza podgrup wykazała, że mniejsze korzyści z leczenia odnoszą pacjenci starsi (≥65 lat), z rozpoznaniem uogólnienia nowotworu w okresie poniżej 18 miesięcy przed rozpoczęciem terapii, z mutacją genu KRAS, niższym stopniem sprawności w skali ECOG i pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w odbytnicy.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu CORRECT do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z zastosowaniem regorafenibu należały: zespół ręka-stopa (17%), zmęczenie (15%), biegunka (8%), hiperbilirubinemia (8%) oraz nadciśnienie (7%). Z odnalezionego komunikatu FDA *Prescribing Information* wynika, że konieczne jest monitorowanie funkcjonowania wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ze względu na możliwość ciężkiej hepatotoksyczności.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie oszacowano wpływu na budżet płatnika publicznego. [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii – jedną z USA, drugą z Europy.

Według rekomendacji amerykańskiej (NCCN Guidelines Version 2.2013. Updates Colon Cancer) w przypadku terapii po drugiej linii leczenia można zastosować cetuksymab lub panitumumab (u chorych z potwierdzoną dziką kopią genu KRAS) oraz irynotekan. W przypadku pacjentów, u których nie będzie możliwe przyjęcie terapii skojarzonej, należy rozważyć podanie cetuksymabu lub panitumumabu (u chorych z potwierdzoną dziką kopią genu KRAS) bez skojarzenia lub rozważyć zastosowanie regorafenibu (u chorych z mutacją genu KRAS). W przypadku terapii po trzeciej linii leczenia można rozważyć podanie regorafenibu (jeśli nie był wcześniej podawany) lub zaproponować pacjentom uczestnictwo w badaniach klinicznych lub zapewnić najlepsze leczenie objawowe. W komentarzu do wytycznych wskazano, iż regorafenib wykazał aktywność u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby/oporność na dotychczasowe standardowe terapie. Dlatego w panelu dodano regorafenib jako dodatkową linię leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego opornym na chemioterapię. U pacjentów z mutacją (w genie KRAS), regorafenib może być stosowany w trzeciej linii leczenia. Natomiast w przypadku pacjentów z dziką kopią genu KRAS regorafenib może być stosowany jako trzecia lub czwarta linia leczenia.

Według rekomendacji europejskiej (ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making, 2012) regorafenib jest podwójnie ukierunkowanym inhibitorem kinazy (VEGFR2-Tie2), który wykazał znaczną poprawę PFS i OS w trzeciej/ostatniej linii leczenia, w monoterapii w porównaniu z placebo. U pacjentów opornych na fluorouracyl, oksaliplatinę, irynotekan, przeciwciała anty-EGFR (tylko dzika kopia genu KRAS), bewacizumab i regorafenib, leczenie z zastosowaniem fluoropirymidyn i mitomycyny lub ponowne zastosowanie oksaliplatin (i irynotekanu) przynosi bardzo ograniczoną poprawę u niektórych pacjentów leczonych w ostatniej linii. Jednak pomimo niskiej jakości dostępnych danych, postępowanie takie może być uzasadnione w niektórych przypadkach.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących regorafenibu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego AOTM-OT-0431-2/2012, „Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenie raka jelita grubego, 29 listopada 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

Stanowisko eksperta przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 3 grudnia 2012r.