



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Stivarga (regorafenib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie nowotworów podścieliska przewodu
pokarmowego (GIST)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-1/2015

Data ukończenia: 13 marca 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer Sp. 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.
Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).
Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AFIP-NCCN	uzgodniona klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu choroby
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUGIS	<i>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CAC	ocena uwapnienia tętnic wieńcowych (z ang. <i>coronary artery calcium score</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i>)
CRC	rak jelita grubego (z ang. <i>colorectal cancer</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</i>)
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>disease control rate</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGP	(ang. <i>Economic Guidance Panel</i>)
EORTC QLQ-C30	standardowy kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej (z ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEIS	<i>Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Research on Sarcoma</i>
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (z ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GLMM	uogólniony liniowy model mieszan (ang. <i>general linear mixed modeling</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Sante</i>
HPF	pole widzenia pod dużym powiększeniem m kroskopu (z ang. <i>high-power field</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IGF -1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1
IPE	metoda statystyczna(ang. <i>Iterative Parameter Estimation</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodnej Grupy Pacjentów
JSCO	<i>Japan Society of Clinical Oncology</i>
KGSG	Koreańska Grupa Badawcza ds. GIST (z ang. <i>Korean GIST Study Group</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 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life years gained</i>)
m-c	miesiąc
MedDRA	słownik terminologii medycznej (z ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)
mg	miligramy
MRI	Rezonansmagnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie można oszacować (z ang. <i>not applicable</i>);
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI-CTC	kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

	serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
ODB	<i>Ontario Drug Benefit</i>
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
p.o.	podanie doustne leku (z łac. <i>per os</i>)
PCODR	<i>PAN-Canadian Oncology Drug Review</i>
PD	progresja chorób (z ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>progression free survival</i>)
PLC	placebo
PR	częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia ONkologii
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
REG	regorafenib
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie określające sposób i procedurę przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RPSFT	modelu zastosowany w celu minimalizacji wpływu crossover na wyniki (ang. <i>rank-preserving structural failure time</i>)
RR	ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SEOM	<i>the Spanish Society of Medical Oncology</i> , Hiszpania
SOR	sorafenib
STAT	liczba pacjentów, którzy otrzymywali leki w ramach darowizny, liczba tych pacjentów została zsumowana z liczbą pacjentów otrzymujących lek w ramach programu terapeutycznego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21-28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa (z ang. <i>computed tomography</i>)
TSSG	<i>the Taiwan Surgical Society of Gastroenterology</i>
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 66, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VEGF	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (z ang. <i>Anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.4.2. Status rejestracyjny	15
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	40
3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego	40
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	41
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	55
5. Ocena analizy wpływu na budżet	57

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	67
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	68
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	68
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	69
9.1. Rekomendacje kliniczne	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne	69
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	70
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	71
11. Opinie ekspertów	73
12. Kluczowe informacje i wnioski	78
13. Źródła	82
14. Załączniki	83

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-4610-451(3)/AD/14
z dnia 08.01.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Stivarga, regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 158,
02-326 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bayer Pharma AG 13342 Berlin, Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki, 112 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990588169
Bayer Pharma AG

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, zostały przekazane do Agencji dnia 8 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-451(3)/AD/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m. in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza kliniczna*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014.

Pismem z dnia 5 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-1/MPa/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 9 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-943(2)/BR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Bayer Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 2 marca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-943(3)/BR/14 z dnia 27 lutego 2015 r., przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich niespełnionych wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Opis metodyki badań włączonych do analizy klinicznej jest niepełny (brak danych dot. hipotezy zerowej oraz parametrów badania podlegających ocenie).	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Oszacowania liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których oceniana technologia może być zastosowana nie zostały przedstawione w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak porównania wnioskowanej technologii z właściwym, refundowanym komparatorem, który najprawdopodobniej zostanie zastąpionych w przypadku objęcia refundacją regorafenibu.	NIE	Wnioskodawca powtórzył argumenty przedstawione uprzednio w analizach tj. niezasadność wyboru sorafenibu jako komparatora dla wnioskowanej interwencji ze względu na brak refundacji sorafenibu w ramach programu lekowego w momencie składania wniosku refundacyjnego dla leku Stivarga, brak zarejestrowanego wskazania dla sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST, brak rekomendacji klinicznych dla sorafenibu w analizowanym wskazaniu oraz brak badań klinicznych umożliwiających porównanie tych technologii. Agencja zwróciła uwagę, iż zgodnie z wytycznymi

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych, komparatorem w pierwszej kolejności powinna być technologia, która w rzeczywistej praktyce klinicznej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię medyczną. Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez AOTMiT w analizowanym problemie zdrowotnym lek Stivarga zastępować będzie aktualnie stosowany w tym wskazaniu sorafenib, który jest refundowany w ramach programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie, biorąc pod uwagę powyżej przedstawione argumenty wnioskodawcy, prawdopodobne jest także, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii wnioskowanym lekiem leczenia są aktualnie za pomocą sorafenibu (brak odpowiednich dowodów naukowych oraz rekomendacji klinicznych – refundacja sorafenibu w GIST odbywa się na zasadzie <i>off-label</i>) i część z nich może obecnie nie stosować aktywnego leczenia.</p>

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Stivarga nie stanowił jak dotąd przedmiotu oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Regorafenib był oceniany przez Radę Przejrzystości w innym zarejestrowanym wskazaniu – leczeniu raka jelita grubego, w którym 3 grudnia 2012 r. uzyskał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2012) oraz Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 122/2012).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowany i refundowany jest sorafenib (Nexavar), który jednak nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu GIST i stosowany jest w tym wskazaniu *off-label*.

Nexavar w leczeniu GIST był już wcześniej przedmiotem oceny Agencji – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za utrzymaniem finansowania sorafenibu w zakresie kodów odpowiadających lokalizacji nowotworów w układzie pokarmowym, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie leczenia GIST we wnioskowanym wskazaniu, tj. chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem i sunitynibem.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w ramach programu leczniczego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15; C16; C17; C18; C20; C48) u pacjentów z nowotworami typu GIST w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Rada akceptuje proponowane zapisy programu zdrowotnego. Uzasadnienie: Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu. Wyniki badań klinicznych (jednoramiennie, II faza) wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem zastosowanie sorafenibu pozwala na osiągnięcie częściowej odpowiedzi u 13% pacjentów, stabilizację u 52% chorych. Nie zanotowano kompletnej odpowiedzi. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4,9 miesiąca i 9,7 miesiąca. Zastosowanie sorafenibu w	nd

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	trzeciej linii leczenia jest rekomendowane przez ESMO (2014) a także przez NCCN oraz PUO. Zdaniem ekspertów klinicznych zastosowanie sorafenibu w populacji chorych z nieskutecznością imatynibu i sunitynibu jest jedyną dostępną aktywną opcją terapeutyczną.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 96/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzyszy naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8. Właściwe wydaje się ograniczenie zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sorafenibu we wnioskowanych rozpoznaniu, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dostępne dane naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na przydatność wnioskowanej substancji w terapii nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia terapii przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzyszy naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST. Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania DECISION, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem oraz do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Dostępne dane naukowe, są umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują one na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzyszy naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST. Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka</p>

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończony badanie DECISION. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - Food and Drug Administration) do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT kodujących błonowe receptory lub receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor α – PDGFRA). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce swoista dla GIST, zaś nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne na temat GIST są nieliczne. Nie jest znana dokładna proporcja postaci GIST o różnej złośliwości (w tym GIST charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu lub nieoperacyjnego rozsiewu).

Liczba zachorowań na GIST:

- Szwecja (na podstawie retrospektywnych badań populacyjnych) to 15-16 przypadków/milion/rok,
- Holandii 12,7/milion/rok,

- na podstawie powyższych można szacować, iż dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie.

Liczba rozsiańszych lub nieoperacyjnych GIST:

- USA ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców
- Polska – na podstawie badania EORTC (Protokół 62005) można się spodziewać 150-190 nowych zachorowań na nieresekcyjny lub rozsiany GIST rocznie.

Z danych Rejestru Klinicznego GIST (<http://gist.coi.waw.pl>; e-mail: gist@coi.waw.pl) wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat).

Diagnostyka molekularna

Badania molekularne GIST ujawniły obecność mutacji w genach KIT i PDGFRA, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Mutacje w obu genach mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący, co oznacza, że receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem. Mutacje w GIST najczęściej stwierdza się w protoonkogenie KIT. Większość mutacji KIT występuje w eksonie 11. (ok. 70%), rzadziej w eksonie 9. (6-8%). Mutacje mogą też występować w eksonie 13. i 17. tego genu. W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji KIT, występują mutacje w genie PDGFRA. Mutacje te występują w 2 eksonach PDGFRA (głównie w 18. i - w mniejszym stopniu - w 11.). W przypadku GIST, w których nie stwierdza się dodatniego barwienia na CD117, zaleca się wykonanie badań molekularnych (sekwencjonowanie całych genów) w celu poszukiwania mutacji.

Aktualną klasyfikację molekularną GIST przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Klasyfikacja molekularna GIST

mutacje genu KIT (80-85% wszystkich GIST)	
ekson 11.	najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%) z najlepszą odpowiedzią na imatyn b; obserwowana również w przypadku rodzinnych GIST
ekson 9.	mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na imatynib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dobowej dawki imatyn bu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
eksony 13. i 17.	bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST; obserwowano odpowiedź kliniczną na imatynib
mutacje genu PDGFRA (5-7% wszystkich GIST)	
ekson 12.	obserwowano odpowiedź kliniczną na imatynib
ekson 14.	opisano jedynie kilka przypadków
ekson 18.	większość guzów z tego rodzaju mutacją wywodzi się z żołądka; mutacja D842V wiąże się z opornością na imatynib i sunitynib; w przypadku innych mutacji wrażliwość na te leki jest zachowana
wild-type - brak mutacji (12-15% wszystkich GIST)	
słaba odpowiedź na imatyn b, lepsza na sunitynib; często w przebiegu GIST u dzieci, typowo w przypadku GIST związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF 1) lub triadą Carneya (GIST żołądka + chrząstki płuc ± paraganglioma); w niektórych przypadkach amplifikacja genu receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (<i>insulin-like growth factor type 1 receptor</i> - IGF1R)	

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Niektóre kobiety chore na GIST jelita cienkiego (ok. 40%) bywają operowane na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego ("maska" GIST w miednicy).

Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30% chorych. Izolowana wznowa miejscowa należy do rzadkości (15%), z czego można wysnuć wniosek, że standardowo stosowane techniki chirurgiczne podczas operacji GIST są skuteczne.

Leczenie i cele leczenia

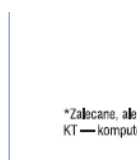
Najskuteczniejszym sposobem postępowania jest leczenie operacyjne polegające na doszczętnym wycięciu zmiany (35-65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), to jest wykonanie otwartej resekcji żołądka, jelita

cienkiego, jelita grubego lub wycięcie guza śród- i zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej wykonuje się miejscowe wycięcie nowotworu z fragmentem ściany żołądka (wycięcie klinowe), rzadziej częściową resekcją żołądka lub gastrektomię. W przypadku GIST jelita cienkiego bądź grubego wykonuje się odpowiednio: resekcję odcinkową jelita cienkiego, hemikolektomię lub resekcję odcinkową poprzecznicy.

Zasady operacyjnego leczenia pierwotnych GIST:

- wycięcie guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1-2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe),
- unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza,
- limfadenektomia z reguły nie jest konieczna,
- rola laparoskopii niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów,
- dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza ocena zachyłków otrzewnej),
- w przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadiuwantowe imatynibem zamiast okaleczających operacji,
- zabezpieczenie materiału do badań molekularnych (zamrożenie).

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC.



Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST),
Źródło: PUO 2013

Leczenie uzupełniające

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródotrzewnowych.

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

W leczeniu uzupełniającym zarejestrowano imatynib. Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o największym ryzyku nawrotu choroby (>5 mitoz/50 HPF lub wielkość guza >5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w odcinkach przewodu pokarmowego innych niż żołądek, pęknięcie guza podczas operacji) oraz po resekcji R1.

Kwestią dyskusyjną jest leczenie uzupełniające imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatynib (PDGFR- α D842V *czy wild type*).

Leczenie zaawansowanych GIST (nieoperacyjnych lub przerzutowych)

Nieoperacyjny lub rozsiany GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Rola radioterapii nie została ostatecznie oceniona. Dotychczasowe doświadczenia - wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieoperacyjnych (miednica mała) lub przerzutów w kośćcu - wydają się zachęcające. Do niedawna rokowanie w przypadku chorych ze zmianami nieoperacyjnymi, nawrotowymi bądź przerzutami było złe (mediana przeżycia <12 mies.). Obecnie u tych pacjentów stosuje się imatynib.

W trakcie leczenia imatynibem u niektórych chorych stwierdza się progresję związaną z opornością na lek. Niewielka liczba chorych (ok. 10-15%) prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia wykazuje pierwotną i wczesną oporność, to jest w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia, może pojawić się wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w ciągu 2-3 lat leczenia imatynibem około 40-50% chorych wykazuje cechy progresji. W przypadku progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej 800 mg na dobę należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych "drugiego rzutu".

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, pacjenci z zaawansowaną chorobą u których rozpoznano i potwierdzono histologicznie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) oraz u których nie ma możliwości wykonania resekcji lub występują przerzuty udokumentowane na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych mogą zostać zakwalifikowani do leczenia imatynibem, sunitynibem lub sorafenibem w ramach programu lekowego „Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”. Zgodnie z programem lekowym u pacjentów z nowotworami typu GIST, u których udokumentowano progresję choroby w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub wystąpiła nietolerancja na imatynib (3-4 stopień toksyczności) można rozpocząć leczenie sunitynibem w ramach II linii leczenia. Natomiast w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem stosowany jest sorafenib, który jednak nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu GIST i stosowany jest w tym wskazaniu *off-label*. Zastosowanie sorafenibu, gdy poprzednie linie leczenia nie przyniosły oczekiwanych efektów zdrowotnych stanowi obecnie w Polsce jedyną dostępną opcję terapeutyczną.

Źródło: Rutkowski 2011, Rutkowski 2011a, Rutkowski 2012 (Na podstawie: AOTM-OT-4351-20/2012)

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Stivarga, tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026
Substancja czynna	Regorafenib
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych. W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego i podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego; aktywność ta obejmuje działanie przeciwiangiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach <i>in vivo</i> regorafenib wykazał właściwości przeciwp przerzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	26.08.2013
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	- pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i> , <i>CRC</i>), 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. - pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> , <i>GIST</i>), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatyn bem i sunityn bem.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK (FDA) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=329410

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa dla regorafenibu
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)
Kryteria włączenia do programu	1. Leczenie regorafenibem. 1.1 Kryteria kwalifikacji: 1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie; 2) brak możliwości wykonania resekcji zmian pierwotnych lub brak możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego potwierdzonych zmian przerzutowych;

	<p>3) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej pozwalających na przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST);</p> <p>4) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja choroby w trakcie terapii imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu</p> <p>5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>6) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>7) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 10.0 \text{ g/dl}$;</p> <p>9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 x górnej granicy normy lub 5 x dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania regorafenibu, którymi są:</p> <p>a) alergia na lek lub każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2 Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>1) wcześniejsze leczenie regorafenibem</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz</p> <p>3) obecność czynnego nowotworu złośliwego innego niż GIST, za wyjątkiem raka szyjki macicy in situ po leczeniu radykalnym, raka skóry innego niż czerniak oraz powierzchniowych guzów pęcherza moczowego (Ta i Tis)</p> <p>4) obecność przerzutów w obrębie OUN</p> <p>5) Niestabilne istotne stany chorobowe (np. niestabilna choroba niedokrwienna serca, nieregulowane nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca NYHA III lub IV)</p> <p>6) Przebiec dużej zabiegu chirurgicznego w okresie poniżej 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz obecność niezagojonych dużych ran.</p> <p>7) Obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania regorafenibu</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1.4 Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na regorafenib;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki leku;</p> <p>4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2 lub 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>5) objawy niewydolności wątroby;</p> <p>6) wystąpienie istotnej klinicznie trombocytopenii</p> <p>7) rezygnacja pacjenta;</p> <p>8) ciąża</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>– dawka 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku.</p> <p>Na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia mogą być konieczne przerwy w leczeniu i (lub) zmniejszenie dawki. Modyfikacje dawki powinny odbywać się stopniowo po 40 mg (jedna tabletki). Najmniejsza zalecana dawka dobową wynosi 80 mg. Największa dawka dobową wynosi 160 mg.</p> <p>Modyfikacje dawki oraz działania do podjęcia w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa – postępowanie zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego</p>
Monitorowanie leczenia	<p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia regorafenibem:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) kreatyniny,</p> <p>b) bilirubiny</p> <p>– w surowicy;</p> <p>3) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</p> <p>b) fosfatazy a kalicyznej – w surowicy;</p> <p>4) badanie ogólne moczu (wykonywane co 3 cykle leczenia);</p> <p>5) badanie stężenia potasu i wapnia w surowicy;</p>

	6) pomiar ciśnienia tętniczego; 7) inne badanie w razie wskazań klinicznych. 8) ocena powikłań skórnych Badania wykonuje się co 4 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, badania aktywności transaminaz po 2 tygodniach od rozpoczęcia pierwszego cyklu. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia regorafenibem: 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica); 2) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) pierwsze badanie skuteczności wykonuje się po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia 2) następnie nie rzadziej niż co 12 tygodni; 3) zawsze w przypadku dodatkowych wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Źródło: na podstawie uzgodnionego programu lekowego

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) odnaleziono 12 publikacji, w tym:

- 2 wytyczne polskie: PUO 2013 oraz Panel Ekspertów 2010/2011;
- 5 wytycznych europejskich: ESMO 2014, GEIS 2013, SEOM 2012, AUGIS 2009, Judson 2002;
- 2 wytyczne północno-amerykańskie: NCCN 2015, CAC 2006;
- 3 wytyczne azjatyckie: TSSG 2012, KGSG 2012, JSCO 2008.

Na podstawie aktualnych wytycznych rekomenduje się następujące schematy leczenia GIST:

1. Leczenie nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych GIST:

- w I linii leczenia rekomendowany jest imatynib. Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dzień, a w przypadku udokumentowanej mutacji w eksonie 9 genu KIT lub progresji choroby dawkę należy zwiększyć do 800 mg/dzień;
- w II linii leczenia w przypadku ogólnej (rozsianej, systemowej) progresji choroby podczas terapii imatynibem rekomenduje się terapię sunitynibem w dawce 50 mg/dzień w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z 2-tygodniową przerwą) lub 37,5 mg leku przyjmowane codziennie;
- w III linii leczenia - w przypadku dalszej progresji choroby, pomimo wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem rekomendowane jest rozważenie następujących rozwiązań:
 - **regorafenib** w dawce 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie przyjmowania leku z tygodniową przerwą),
 - udział pacjenta w badaniu klinicznym,
 - najlepsze leczenie wspomagające.

Pacjentom, u których nie obserwuje się korzyści z leczenia imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem (u pacjentów z mutacją D842V), pazopanibem, nilotynibem lub ponowną terapię imatynibem w skojarzeniu z doksorubicyną.

Regorafenib jest zalecany w następujących rekomendacjach NCCN 2015 i ESMO 2014 w III linii leczenia w przypadku dalszej progresji choroby pomimo wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem.

W związku z datą rejestracji wnioskowanego leku, tj. sierpień 2013, wytyczne europejskie opublikowane przed tą datą, takie jak GEIS 2013, PUO 2013 oraz SEOM 2012 wskazują regorafenib jako potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną, którą mogą być leczeni pacjenci, u których wystąpiła progresja po leczeniu imatynibem i sunitynibem w ramach badań klinicznych z zaznaczeniem, iż lek nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu przez EMA.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2015 Stany Zjednoczone Ameryki <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Diagnostyka i leczenie nowotworów tkanek miękkich, w tym GIST Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów</p>	<p>Jeżeli nie zaznaczono inaczej, wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, tj. rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, lecz uzyskano jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p> <p>Leczenie <u>nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych GIST</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia – imatynib (kategoria rekomendacji 1, tj. rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, uzyskano jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia). Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dzień, a w przypadku udokumentowanej mutacji w eksonie 9 genu KIT dawkę początkową należy zwiększyć do 800 mg/dzień. Leczenie stosuje się do progresji choroby. W przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej należy kontynuować terapię imatynibem lub rozważyć resekcję po konsultacji chirurgicznej. W przypadku podjęcia leczenia operacyjnego należy zastosować leczenie pooperacyjne w zależności od wyniku leczenia chirurgicznego – opis powyżej; II linia leczenia - w przypadku ograniczonej progresji choroby podczas terapii 400 mg/dzień imatynibu rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> kontynuację leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dzień i rozważenie jednej z opcji leczenia progresji zmian, tj. resekcji jeśli to możliwe, radioabłacji/embolizacji/chemoembolizacji (kategoria 2B, tj. rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia), paliatywnej radioterapii (kategoria 2B) u pacjentów z przerzutami do kości; zwiększenie dawki imatynibu do dawki 800 mg/dzień (2 x 400 mg) jeżeli jest tolerowana lub zmiana na terapię sunitynibem w dawce 50 mg/dzień w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z 2-tygodniową przerwą) lub 37,5 mg leku przyjmowane codziennie (kategoria 1); II linia leczenia - w przypadku ogólnej (rozsiaanej, systemowej) progresji choroby podczas terapii 400 mg/dzień imatynibu u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 rekomenduje się zwiększenie dawki imatynibu do dawki 800 mg/dzień (2 x 400 mg) jeżeli jest tolerowana lub zmianę na terapię sunitynibem w dawce 50 mg/dzień w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z 2-tygodniową przerwą) lub 37,5 mg leku przyjmowane codziennie (kategoria 1); III linia leczenia - w przypadku dalszej progresji choroby pomimo wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem rekomendowane jest rozważenie następujących rozwiązań: <ul style="list-style-type: none"> regorafenib (kategoria 1) w dawce 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie przyjmowania leku z tygodniową przerwą), udział pacjenta w badaniu klinicznym, najlepsze leczenie wspomagające. <p>Pacjentom, u których nie obserwuje się korzyści z leczenia imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem (u pacjentów z mutacją D842V), pazopanibem lub nilotinibem.</p>
<p>ESMO 2014 Europa <u>Źródła finansowania:</u> Większość ekspertów zgłosiła konflikt interesów (honoraria m.in. od firmy Bayer)</p>	<p>Diagnostyka i leczenie chorych na GIST. Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa oraz opinie ekspertów</p>	<p>Terapia pacjentów z <u>przerzutami</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> imatynib jest terapią standardową w przypadku miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych i przerzutowych GIST (rekomendacja III A, tj. oparta na kohortowych badaniach prospektywnych silne dowody na skuteczność i znaczącą korzyść kliniczną). Standardową dawką imatynibu jest 400 mg/dzień (rekomendacja I A, tj. oparta na wynikach co najmniej jednego dobrej jakości RCT, silne dowody na skuteczność i znaczącą korzyść kliniczną). Dostępne dane wskazują, że u pacjentów z mutacją w eksonie 9 genu KIT rekomendowaną dawką początkową imatynibu jest 800 mg/dzień (rekomendacja III A); kompletna resekcja guzów przerzutowych wykazuje dobre rokowanie, jeżeli połączona jest ze skuteczną terapią imatynibem. Opcja chirurgiczna powinna być indywidualną decyzją w przypadku każdego z pacjentów (rekomendacja III C, tj. oparta na prospektywnych badaniach kohortowych, niewystarczające dowody na skuteczność opcji lub jej korzyści nie przewyższają ryzyka negatywnych skutków, jako terapia opcjonalna). Może to być także opcja paliatywna u indywidualnych pacjentów z ograniczoną progresją podczas kontynuacji leczenia imatynibem (rekomendacja V C, tj. oparta na badaniach bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i opinie ekspertów, niewystarczające dowody na skuteczność opcji lub jej korzyści nie przewyższają ryzyka negatywnych skutków, jako terapia opcjonalna). Opcją terapeutyczną są także procedury leczenia niechirurgicznego, takie jak abłacja; w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas przyjmowania imatynibu w dawce 400 mg/dzień należy rozważyć zwiększenie dawki leku do 800 mg/dzień (rekomendacja III B, tj. oparta na prospektywnych badaniach kohortowych, silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi – generalnie rekomendowany), za wyjątkiem pacjentów z mutacjami opornymi na leczenie niższą dawką. Zwiększenie przyjmowanej dawki jest korzystne w przypadku mutacji w eksonie 9 genu KIT (jeżeli wyższa dawka nie była stosowana od początku leczenia); w przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem lub nietolerancji imatynibu standardowym lekiem stosowanym w II linii leczenia jest sunityn b

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>(rekomendacja I B, tj. oparta na wynikach co najmniej jednego dobrej jakości RCT, silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi – generalnie rekomendowany). Rekomenduje się schemat 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy. Stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w trybie ciągłym można uznać za alternatywny schemat dawkowania (rekomendacja III B);</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardową terapią III linii u pacjentów z GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji wcześniejszego leczenia imatynibem i sunitynbem jest regorafenib (rekomendacja I B); • u pacjentów z przerzutami należy rozważyć udział w badaniach klinicznych nowych leków lub terapii skojarzonej.
<p>GEIS 2013 <i>(Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Research on Sarcoma)</i> Hiszpania <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST</p>	<p>1.Leczenie <u>GIST zlokalizowanego</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem leczenia zlokalizowanego GIST jest leczenie operacyjne. • Brak jest opublikowanych dowodów dotyczących stosowania terapii neoadjuwantowej w operowalnym GIST. Terapia indukcyjna może być rekomendowana w indywidualnych przypadkach w celu umożliwienia oszczędzającego charakteru operacji. • Do oceny ryzyka nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym rekomendowana jest skala Miettinen. • U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby rekomenduje się terapię adjuwantową imatynbem trwającą 3 lata. U pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu nie rekomenduje się terapii adjuwantowej. U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem nawrotu brak jest obecnie wystarczających dowodów na potwierdzenie zasadności stosowania terapii adjuwantowej imatynibem. <p>2.Leczenie <u>nieoperacyjnego GIST</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się genotypowanie pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym GIST. • Imatyn b w dawce 400 mg/dzień jest rekomendowany jako terapia I linii. U pacjentów z mutacją eksonu 9 w genie KIT, jako początkową dawkę imatyn bu rekomenduje się 800 mg/dzień. Nie ma jednoznacznych dowodów na stosowanie imatynibu jako standardowej terapii u pacjentów z GIST bez mutacji PDGFRA/KIT. U pacjentów opornych na imatynib z mutacją D843V rekomenduje się alternatywne leczenie (np. dasatynibem). • W przypadku progresji choroby należy rozważyć leczenie II linii imatynibem w dawce 800 mg/dzień. • Kolejnymi opcjami terapeutycznymi są: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sunitynib rekomendowany w dawce 50 mg/dzień przez 4 tygodnie, a następnie 2-tygodniowa przerwa, jednakże ciągłe podawanie dziennej dawki 37, 5 mg jest znaczącą alternatywą, ▪ regorafenib – w rekomendacji zaznaczono, iż regorafenib w czasie opracowywania dokumentu był zarejestrowany przez FDA w tym wskazaniu i trwała ocena tego leku przez EMA. • W przypadku wystąpienia dalszej progresji po wyżej wymienionych lekach należy umożliwić pacjentowi udział w badaniu klinicznym. Jeżeli udział w badaniu jest niemożliwy należy rozważyć terapię innymi lekami, takimi jak nilotynib, sorafen b lub ponowną terapię imatynibem w skojarzeniu z doksorubicyną.
<p>PUO 2013 Polska <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST Stanowisko autorów rekomendacji na podstawie wyników badań klinicznych (P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, M. Bębenek, J. Fijuth, U. Grzesiakowska, A. Jeziorski, K. Ptaszyński, J.</p>	<p>W przypadku <u>resekcyjnego GIST</u> rekomendowane jest leczenie operacyjne. U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji <i>National Comprehensive Cancer Network-Armed Forces Institute of Pathology-American Joint Committee on Cancer (NCCN-AFIP-AJCC)</i>. W przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadjuwantowe imatynibem zamiast operacji.</p> <p>W przypadku braku nawrotu po leczeniu opracyjnym rekomendowana jest dalsza obserwacja lub leczenie uzupełniające imatynibem przez minimum rok w przypadku znacznego ryzyka nawrotu (rekomendowany okres leczenia to 3 lata).</p> <p>W przypadku nawrotu choroby po leczeniu operacyjnym lub w przypadku zmian wyjściowo nieresekcyjnych i/lub przerzutów rekomendowane są kolejne etapy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib w dawce 400 mg/dzień (w przypadku mutacji w eksonie 9 KIT do rozważenia wcześniejsze zwiększenie dawki do 800 mg) do progresji choroby, • imatynib w dawce 800 mg/dzień do progresji choroby (II linia), • sunitynib 50 mg/d (dawka wyjściowa, schemat 4 tygodnie aktywnego leczenia/2 tygodnie przerwy, akceptowalny jest również alternatywny schemat dawkowania ciągłego sunitynibu – 37,5 mg codziennie bez przerw) do progresji choroby, • w przypadku dalszej progresji należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami, terapię regorafenibem lub kontynuację leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem). Zalecane jest postępowanie indywidualizowane (badania kliniczne, imatynib z doksorubicyną, leczenie skojarzone, postępowanie zabiegowe).

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	Ryś, T. Świtaj)	<p>Podczas leczenia zalecane jest monitorowanie za pomocą seryjnych badań KT z oceną zmiany wielkości i gęstości zmian; ocena pod kątem ewentualnej resekcji zmian resztkowych.</p> <p>W każdym przypadku zalecane jest przeprowadzenie badania histopatologicznego – rozpoznanie patomorfologiczne GIST oraz dodatni wynik badania immunohistochemicznego CD117 w przypadku kwalifikacji chorych do leczenia imatynibem.</p>
<p>SEOM 2012 Hiszpania <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zgłosili udział w radach naukowych dla firm Novartis oraz Pfizer</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST Dowody naukowe oraz konsensus ekspertów</p>	<p>W przypadku zlokalizowanego pierwotnego GIST rekomendowanym leczeniem jest resekcja chirurgiczna.</p> <p>Terapia neoadjuwantowa imatynibem może być rozważona w przypadku pacjentów, u których resekcja guza nie jest w pełni możliwa, np. w związku z wielkością guza, jego położeniem lub w przypadku dużego ryzyka utraty odpowiednich funkcji organu w związku z resekcją.</p> <p>Adjuwantowa terapia imatynibem w zależności od stopnia ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów choroby rekomendowana jest adjuwantowa terapia imatynibem w dawce 400 mg/dzień przez 3 lata, • u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem braku jest wystarczających dowodów na poparcie rekomendowania stosowania adjuwantowej terapii imatynibem, • u pacjentów z niskim lub bardzo niskim ryzykiem nawrotu nie rekomenduje się terapii adjuwantowej, • w przypadku pęknięcia guza w trakcie operacji terapia imatynibem jest rekomendowana jako terapia choroby zaawansowanej. <p>Leczenie nieresekcyjnego zaawansowanego lub przerzutowego GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się rozpoczęcie leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dzień, • u pacjentów z udokumentowaną mutacją eksonu 9 genu KIT rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od dawki 800 mg/dzień, • długość leczenia imatynibem powinna być określona zgodnie z klasyfikacją <i>the French Sarcoma Group (BFR14)</i>, • u pacjentów z zaawansowaną chorobą leczoną za pomocą resekcji zmian przerzutowych, leczenie należy kontynuować w celu zapobiegania szybkiej progresji choroby, • regularne monitorowanie odpowiedzi jest kluczowe z uwagi na ryzyko rozwoju wtórnej oporności, • w przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem w dawce 400 mg rekomenduje się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/dzień z jednoczesnym monitorowaniem zdarzeń niepożądanych, • pacjentom po progresji choroby po leczeniu imatynibem w dawce 800 mg/dzień należy umożliwić leczenie sunitynibem w dawce 50 mg/dzień przez 4 tygodnie co 6 tygodni lub alternatywnie 37,5 mg/dzień podawanym ciągle, • w przypadku dalszej progresji choroby należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. Innymi opcjami terapeutycznymi są operacja oraz inne leki, tj. sorafenib lub dasatynib. Regorafenib wydaje się być skuteczny w wydłużaniu PFS, aczkolwiek zaznaczono iż na dzień przygotowania rekomendacji nie był jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.
<p>TSSG 2012 Tajwan <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST Dowody naukowe oraz konsensus ekspertów</p>	<p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne jest standardem leczenia pacjentów z pierwotnym GIST bez przerzutów, • ze skojarzenia leczenia operacyjnego z imatynibem korzyści mogą odnieść wybrani pacjenci z przerzutowym GIST odpowiadający na imatynib, u których wystąpiła jedynie zlokalizowana progresja (rekomendacja III B, tj. ogólnie jednoznaczne dowody oparte na dobrze zaprojektowanych, kwazi-eksperymentalnych badaniach, takich jak nierandomizowane, kontrolowane, jednoramienne, badania oraz opisy przypadków), leczenie takie nie jest rekomendowane u pacjentów z progresją systemową, chyba że w przypadku wystąpienia komplikacji, takich jak obstrukcja, krwawienie i perforacja. <p><u>Terapia adjuwantowa</u> imatynibem powinna być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po kompletnej lub niekompletnej resekcji pierwotnego guza (II B, tj. ogólnie jednoznaczne dowody oparte na przynajmniej jednym dobrze zaprojektowanym badaniu eksperymentalnym o słabej sile dowodów),</p> <p><u>Terapia neoadjuwantowa</u> imatynibem powinna być rozważona u pacjentów z marginalnie resekcyjnym guzem lub resekcyjnym GIST, u których występuje znaczne ryzyko śmiertelności lub w pierwotnie zlokalizowanym GIST, u których guzy uznawane są za nieresekcyjne.</p> <p><u>I linia leczenia</u> nawracającego lub przerzutowego GIST: rekomendowany jest imatynib w dawce 400 mg/dzień (IA, tj. jednoznaczne dowody oparte na metaanalizie wielu, dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolnych o dużej sile dowodów). U pacjentów z mutacją eksonu 9 genu KIT należy rozpocząć leczenie od dawki 800 mg/dzień (III A, tj. jednoznaczne dowody oparte na dobrze zaprojektowanych, kwazi-eksperymentalnych badaniach, takich jak nierandomizowane, kontrolowane, jednoramienne, badania oraz opisy przypadków).</p>

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>W przypadku ograniczonej progresji choroby podczas leczenia imatynibem należy rozważyć resekcję zmian. Można także rozważyć radioablację lub chemoembolizację w celu ograniczenia progresji. Leczenie imatynibem powinno być kontynuowane w tej samej lub wyższej dawce (600-800 mg/dzień) (III B).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii imatynibem należy rozważyć leczenie II linii sunitynibem (II B, tj. ogólnie jednoznaczne dowody oparte na przynajmniej jednym dobrze zaprojektowanym badaniu eksperymentalnym o słabej sile dowodów).</p> <p>U pacjentów z uogólnioną chorobą progresywną i stanem sprawności w stopniach 0-2 imatynib powinien być podawany w wyższej dawce 600-800 mg/dzień jeżeli jest tolerowany (III B). W przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem należy rozważyć terapię sunitynibem.</p> <p>Wśród nowych badanych leków w leczeniu GIST rekomendacja wymienia nilotynib, dasatynib oraz sorafenib.</p>
<p>KGSB 2012 Korea <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano Zaznaczono, iż autor publikacji otrzymał honorarium za wykłady od firm Novartis i Pfizer</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST Przegląd literatury (w tym wytycznych ESMO i NCCN) oraz konsensus ekspertów</p>	<p>1. Leczenie chirurgiczne jest podstawową terapią resekcyjnego zlokalizowanego GIST z zamiarem całkowitej resekcji bez pozostawienia resztkowych komórek nowotworowych (R0).</p> <p>2. Terapia adjuwantowa imatynibem może zwiększać prawdopodobieństwo eradykacji makroskopowych zmian, które mogą pozostać po kompletnej resekcji makroskopowych guzów.</p> <p>3. Neoadjuwantowa terapia imatynibem nie jest rekomendowana, chyba że istnieje znaczące uzasadnienie dla redukcji rozmiaru guza w celu poprawy wyników operacji. Terapia neoadjuwantowa imatynibem może być rozważana, jeżeli resekcja R0 jest niemożliwa do przeprowadzenia w celu zapewnienia zabiegu jak najbardziej oszczędzającego.</p> <p>4. Leczenie choroby zaawansowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia imatynibem powinna zostać wprowadzona jak najszybciej, niezależnie od obecności lub nieobecności objawów. Chirurgiczna resekcja nie może zastępować terapii imatynibem w przerzutowym GIST i powinna być kontynuowana nawet po resekcji ograniczonych przerzutów do wątroby lub otrzewnej. Optymalną dawką imatynibu jest 400 mg/dzień. Początkowa dawka 800 mg/dzień jest rekomendowana u pacjentów z mutacją eksonu 9 genu KIT. Leczenie imatynibem powinno być prowadzone do progresji choroby, wystąpienia nietolerowanych zdarzeń niepożądanych lub braku zgody pacjenta na leczenie. • W przypadku progresji choroby należy zwiększyć dawkę imatynibu do 800 mg/dzień. • Sunitynib wykazał skuteczność w leczeniu pacjentów z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem. Standardowe dawkowanie sunitynibu to 50 mg dziennie, w schemacie dawkowania - 4 tygodnie aktywnego leczenia/2 tygodnie przerwy. Ciągła dawka 37,5 mg/dzień powinna być rozważana do zastosowania jedynie jako alternatywna w szczególnych przypadkach. • Żadna z konwencjonalnych chemioterapii cytotoksycznych nie jest rekomendowana. • Brak jest skutecznych alternatyw po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem i sunitynibem. Rekomenduje się kontynuowanie stosowania tych leków w celu spowolnienia progresji nawet w przypadku oporności na leczenie.
<p>Panel ekspertów 2010/2011 Polska <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Diagnostyka i leczenie GIST Dowody naukowe oraz konsensus ekspertów</p>	<p>1. Leczenie <u>chirurgiczne pierwotnych, resekcyjnych GIST</u> Podstawową metodą leczenia pierwotnego resekcyjnego GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. U chorych na GIST zaawansowanego miejscowo w przypadkach granicznie operacyjnych powinno unikać się rozległych resekcji i należy rozważyć stosowanie terapii neoadjuwantowej imatynibem w dawce 400 mg dziennie. W każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia, zaleca się wykonanie oznaczeń molekularnych oraz oceny ryzyka nawrotu wg klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC.</p> <p>W przypadku znacznego ryzyka nawrotu (w skali NCCN-AFIP-AJCC) należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w dawce 400 mg dziennie przez minimum rok.</p> <p>2. Leczenie <u>zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: imatynib w dawce 400 mg/dzień, w przypadku progresji choroby dawkę należy zwiększyć do 800 mg/dzień. W przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9 genu KIT należy rozpocząć terapię od dawki 800 mg/dzień. Terapię należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby. • II linia w przypadku wystąpienia progresji po zwiększeniu dawki imatynibu: rekomenduje się zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, tj. sunitynib. Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg dziennie, w schemacie dawkowania - 4 tygodnie aktywnego leczenia/2 tygodnie przerwy. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dawki sunitynibu do 37,5 mg, a nawet 25 mg dziennie lub przedłużenie przerwy w dawkowaniu leku. • w przypadku dalszej progresji choroby zaleca się możliwość włączenia pacjenta do badań klinicznych z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotynib, sorafenib, dasatynib, masatynib) lub innymi lekami.

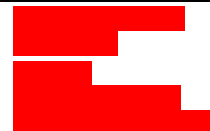
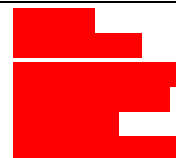
Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów do kości należy wziąć pod uwagę zastosowanie paliatywnej radioterapii. W wybranych przypadkach należy również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dzień, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby.
AUGIS UK GIST group 2009 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> <i>Novartis</i>	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST Przegląd badań klinicznych i literatury naukowej.	1.Leczenie <u>GIST resekcyjnego</u> : <ul style="list-style-type: none"> Leczenie operacyjne jest główną metodą leczenia GIST, a ocena operowalności guza powinna być przeprowadzona przez chirurga specjalistę (B III, tj. oparta dobrze zaprojektowanych nierandomizowanych badaniach). Należy rozważyć udział pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej (C IV, tj. oparta na opiniach ekspertów i doświadczeniu klinicznym). W przypadku guzów uznanych za nieresekcyjne rekomendowana jest terapia imatynbem (B III). Rekomendowaną dawką początkową imatynibu jest 400 mg/dzień (A Ib, tj. oparta na co najmniej jednym randomizowanym badaniu klinicznym). Adjuwantowa terapia imatynbem może być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (A Ib). Rekomendowaną dawką początkową imatynibu jest 400 mg/dzień (A Ia, tj. oparta na metaanalizie randomizowanych badań klinicznych). 2.Leczenie nieresekcyjnej i/lub przerzutowej choroby: <ul style="list-style-type: none"> Nie rekomenduje się konwencjonalnej chemioterapii cytotoksycznej i radioterapii (B III). Imatyn b rekomendowany jest jako I linia leczenia (B III). Rekomendowaną dawką początkową imatyn bu jest 400 mg/dzień, jednakże w przypadku progresji choroby dawka może być zwiększona do 800 mg/dzień (A Ia). Leczenie imatynibem powinno być kontynuowane do progresji choroby (A Ia). U pacjentów z potwierdzoną mutacją eksonu 9 genu KIT korzystne może być rozpoczęcie leczenia imatynibem od dawki 800 mg/dzień (B III). Nie rekomenduje się przerywania leczenia imatynbem po progresji choroby, w przypadku braku innych opcji terapeutycznych (B II, tj. oparta na co najmniej jednym dobrze zaprojektowanym badaniu kontrolnym bez randomizacji lub na badaniu kwasieksperymentalnym). Kolejne linie leczenia po progresji po leczeniu imatynibem: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie operacyjne jest opcją terapeutyczna w każdym stadium rozwoju choroby i powinno być rozważane u pacjentów ze zlokalizowaną progresją choroby (np. < 3 lokalizacje) (B II). Skuteczne mogą być inne procedury interwencyjne, takie jak: stenty, radioablacja, embolizacja i lokalne leczenie endoskopowe (C IV). W przypadku progresji po leczeniu imatynibem (w tym zwiększoną dawką) należy rozważyć terapię sunitynibem (A Ia). Rekomendowaną dawką początkową sunitynibu jest 50 mg/dzień w ciągu 4 tygodni i 2 tygodnie przerwy (cykl trwający 6 tygodni) (A Ia). Alternatywnym schematem dawkowania sunitynibu jest ciągle podawanie 37,5 mg/dzień, które może być zastosowane u pacjentów doświadczających toksyczności podczas leczenia wyższymi dawkami (B II). Po progresji choroby należy rozważyć udział pacjenta w badaniu klinicznym (C IV). U pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu sunitynibem, dla których nie są dostępne odpowiednie badania kliniczne należy rozważyć ponowne leczenie imatynibem w celu uzyskania poprawy objawów symptomatycznych (B III).
JSCO 2008, Japonia <u>Źródła finansowania:</u> <i>the Clinical Practice Guideline Committee for Cancer of JSCO</i>	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST Przegląd badań klinicznych i literatury naukowej	W przypadku resekcyjnego GIST rekomendowane jest leczenie operacyjne. W przypadku niekompletnej resekcji lub zmian przerzutowych lub GIST nieoperacyjnego rekomendowane jest leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dzień rekomendowane jest zwiększenie dawki imatynibu do 600 mg/dzień lub 800 mg/dzień. W przypadku dalszej oporności rekomendowane jest leczenie sunitynibem lub udział w badaniu klinicznym.

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
CAC on GIST 2006 Kanada <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.	Diagnostyka i leczenie chorych na GIST Konsensus ekspertów	Leczenie nieprzerzutowego GIST: - leczenie operacyjne jest obecnie standardem w przypadku operacyjnych pierwotnych GIST z brakiem dowodów na obecność przerzutów, - neoadjuwantowe leczenie imatynibem powinno być rozważone w przypadku „funkcjonalnie nieresekcyjnych” guzów, gdzie operacja związana jest z ryzykiem śmiertelności lub utraty funkcjonalności organu. Adjuwantowa terapia imatynibem nie jest rekomendowana jako standardowa terapia u pacjentów po resekcji zlokalizowanego GIST. Imatynib w dawce 400 mg/dzień jest rekomendowany u wszystkich pacjentów z nieresekcyjnym guzem oraz u pacjentów z nawracającym i przerzutowym GIST. W przypadku ograniczonej progresji należy rozważyć resekcję zmian, można rozważyć radioablację. Zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/dzień należy rozważyć w przypadku pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby. W przypadku progresji podczas leczenia imatynibem w wyższej dawce należy rozważyć leczenie alternatywne w ramach badań klinicznych.
Judson et al. 2002 Grupa ekspertów Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Leczenie chorych na GIST Konsensus ekspertów	Podstawą leczenia GIST jest leczenie operacyjne. Imatynib jest rekomendowany jako I linia leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego GIST w dawce 400 mg/dzień. Wyższe dawki 600-800 mg/dzień mogą być stosowane w przypadku słabej odpowiedzi na leczenie. Leczenie imatynibem należy kontynuować do progresji choroby lub do osiągnięcia choroby operowalnej.

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz stowarzyszeń pacjentów otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w III linii leczenia pacjentów z GIST w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych i stowarzyszeń pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Obecnie w Polsce obowiązujący program lekowy leczenia chorych na zaawansowane nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego obejmuje terapię sorafenibem w III linii. Dotyczy to około 30 nowych pacjentów rocznie. Program lekowy z regorafenibem powinien być zastąpiony programem lekowym z regorafenibem, gdyż regorafenib jest lekiem o wysokiej skuteczności w GIST co jest poparte o dane z badania randomizowanego III fazy.</p> <p>Uważam, że zasadne jest finansowanie regorafenibu dla chorych na nieresekcyjne i przerzutowe GIST po niepowodzeniu terapii sunitynibem i imatynibem. Zgodnie z obowiązującymi przepisami taka decyzja powinna być podjęta po konsultacji wielospecjalistycznej. Dawkowanie regorafenibu to 160 mg p.o. raz dziennie w schemacie 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy przyjmowanym do progresji choroby.</p>	<p>W Polsce w tym wskazaniu (GIST) stosowany jest sorafenib w ramach programu lekowego. Nie ma danych porównujących bezpośrednio skuteczność/toksyczność obu leków, jednak regorafenib ma zbliżone działania do sarafenibu. Wprowadzenie programu lekowego z regorafenibem powinno zastąpić program lekowy z sorafenibem.</p>	<p>W Polsce stosowany jest sorafenib w ramach programu terapeutycznego.</p>	<p>Na podstawie danych o których mowa była wcześniej najskuteczniejszą terapią w zaawansowanym GIST opornym na leczenie imatynibem i sunitynibem jest regorafenib. Lek pozytywnie przeszedł przez badanie III fazy, natomiast sorafenib nie był testowany w ramach badań III fazy (decyzja producenta leku w odniesieniu do terapii chorych na GIST). Z uwagi na brak danych bezpośrednio porównujących regorafenib i sorafenib w badaniu klinicznym nie mamy jednoznacznych informacji na temat wyższości któregośkolwiek z tych leków, ale z badań przedklinicznych wiemy, że leki mają zbliżoną charakterystykę działania. W Polsce obowiązujący program lekowy leczenia chorych na zaawansowane GIST w III linii opiera się na terapii sorafenibem. Wprowadzenie programu lekowego z regorafenibem powinno zastąpić program lekowy z sorafenibem.</p>	<p>Na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nieresekcyjnego/przerzutowego GIST po niepowodzeniu terapii sunitynibem i imatynibem zalecaną opcją terapeutyczną jest regorafenib. (Rekomendacje PTOK 2013: http://onkologia.zalecenia.med.pl/; ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25: iii21–iii26 oraz NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas. Wersja 2.2012.</p>
	<p>Leczenie pacjentów, u których rozpoznany został nowotwór typu GIST obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie operacyjne – przy pierwotnych, resekcyjnych GIST, a w przypadku braku nawrotów choroby dalsza obserwacja lub leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w przypadku znacznego ryzyka nawrotu. 2) Chemioterapia: imatynib – stosowana w przypadku nawrotu choroby. Chorzy wymagający leczenia imatynibem z powodu stadium nieoperacyjności lub 	<p>Brak</p>	<p>-</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>NIE DOTYCZY – proponowana technologia jest technologią nową, która nie była do tej pory stosowana w Polsce.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>rozszewu stanowią 20–30% wszystkich przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [1]. Liczba chorych rejestrowanych każdego roku w Polsce do leczenia imatynibem wynosi 150–180 (Rejestr Kliniczny GIST), co wskazuje na ciągle istniejące niedodiagnozowanie części przypadków nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [1].</p> <p>3) Chemioterapia: sunitynib – stosowana w przypadku nietolerancji imatynibu lub w przypadku dalszej progresji choroby – około 40% chorych, u których wcześniej zastosowano imatynib (60 – 72 pacjentów) [2]</p> <p>[1] A. Szczeklik i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006. [2] http://www.gist.pl/?id=3&sid=6</p>				

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z nowotworami GIST finansowane ze środków publicznych i stosowane w ramach programu lekowego są: w I linii imatynib, w II linii sunitynib, a w III linii tj. we wnioskowanej populacji pacjentów sorafenib na zasadach *off-label* (poza zarejestrowanym wskazaniem).

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu – tj. w III linii leczenia chorych na GIST

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
sorafenib	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	1078.0, Sorafenib	15 660,00	16 443,00	16 443,00	B.5.; B.10.; B.3.	bezpłatne	0

B.5 - Leczenie Raka Wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)

B.10 - Leczenie Raka Nerki (ICD-10 C 64)

B.3 - Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator do regorafenibu stosowanego w leczeniu nowotworów GIST wskazał placebo (PLC) i najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*). Opis wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
PLC i/lub BSC	<p>Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r. wskazującą na zasadność finansowania świadczenia obejmującego podanie sorafenibu w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” u pacjentów z nowotworami typu GIST w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, jako komparator regorafenibu w ramach analiz HTA należy rozważyć lek sorafenib.</p> <p>Sorafenib nie jest zarejestrowany w terapii GIST. Aktualne wskazania rejestracyjne sorafenibu to terapia zróżnicowanego raka tarczycy, raka nerkowokomórkowego oraz raka wątrobowokomórkowego. Natomiast regorafenib w czerwcu 2014 został zarejestrowany przez EMA w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>W (...) zasadach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu GIST rekomendowanym lekiem III linii jest regorafenib. Wytyczne NCCN z 2014 roku sugerują zastosowanie terapii sorafenibem po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem. Autorzy wytycznych NCCN zwracają uwagę na słabe dowody kliniczne dotyczące terapii sorafenibem u chorych na GIST oraz brak badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność sorafenibu z regorafenibem.</p> <p>Badaniem o najwyższej wiarygodności dostarczającym danych o skuteczności sorafenibu w terapii GIST jest badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej - Park 2012. Ponadto skuteczność sorafenibu stosowanego jako III-IV linia leczenia w zaawansowanych GIST opisano w dwóch retrospektywnych seriach przypadków – Kefeli 2013 i Montemurro 201. Natomiast skuteczność regorafenibu stosowanego w III linii leczenia zaawansowanych GIST oceniono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy Demetri 2013 oraz niekontrolowanym badaniu II fazy George 2012.</p> <p>Dowody kliniczne dla regorafenibu i sorafenibu mają różny, nieprzystający poziom wiarygodności. Ze względu na brak badań RCT, w których bezpośrednio porównano regorafenib z sorafenibem lub sorafenib z placebo w III linii leczenia GIST nie można przeprowadzić porównania bezpośredniego ani pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa obu leków.</p> <p>Zgodnie z powyższym, zdaniem autorów analizy sorafenib nie może być komparatorem regorafenibu. W ramach analiz HTA zostanie przeprowadzone porównanie regorafenibu z placebo i najlepszą dostępną terapią podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i>, BSC).</p>	<p>Ze względu na obecność innej refundowanej technologii medycznej w przedmiotowym wskazaniu w Polsce, tj. sorafenib (SOR) (Nexavar), Wybór placebo lub najlepszego leczenia wspomagającego jako komparatora dla regorafenibu (REG) jest niezasadny.</p> <p>Stosowanie SOR we wnioskowanym wskazaniu potwierdzone jest opinią ankietowanych ekspertów klinicznych do których Agencja wystąpiła z prośbą o stanowisko oraz danymi NFZ w zakresie refundacji leków w poszczególnych wskazaniach.</p> <p>Argumenty przedstawione przez wnioskodawcę za odrzuceniem tego leku jako potencjalnego komparatora nie znajdują uzasadnienia, gdyż brak porównywalnych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności tj., RCT oraz brak zarejestrowanego wskazania nie są elementami wystarczającymi do wykluczenia sorafenibu jako komparatora.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi HTA, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję). W analizowanym problemie decyzyjnym istniejącą oraz refundowaną praktyką kliniczną jest stosowanie leku sorafenib.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (Belum 2013, Wang 2014, Zhang 2014) dotyczące bezpieczeństwa stosowania regorafenibu, tj. częstości występowania nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, zespołu ręka-stopa. Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności regorafenibu.

Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające regorafenib w leczeniu GIST (z wykorzystaniem informacji z tabeli 4. w AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Granty naukowe z <i>National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Jiangsu Province</i> Brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego podczas terapii regorafenibem, Synteza wyników: jakościowa i ilościowa, Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Web of Science, abstrakty prezentowane podczas konferencji ASCO (data odcięcia 9 września 2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni regorafenibem w dawce 160 mg/dobę w schemacie 3/1, Porównane interwencje: regorafenib + BSC vs placebo + BSC, Punkty końcowe: częstość występowania nadciśnienia tętniczego, Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy.</p>	<p>Włączone badania: 3 badania kliniczne II fazy oraz 2 badania RCT fazy III; łączna populacja wyniosła 1 069 pacjentów (regorafenib N=750; komparator N=319). Kluczowe wyniki: Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu oszacowano na 44% (95%CI: 30,8; 59,0%; 5 badań). Natomiast częstość występowania nadciśnienia tętniczego o stopniach ciężkich (od 3. do 5.) oszacowano na 12,5% (95%CI: 5,2; 27,1%; 5 badań). Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego o dowolnym nasileniu odnotowano w <u>populacji pacjentów z GIST</u> (56,1%; 95%CI: 38,2; 72,5%; 2 badania), a najmniejszą w populacji z rakiem nerkowokomórkowym (27,8%; 95%CI: 24,0; 31,9%; 1 badanie). Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (RR=3,76; 95%CI: 2,35; 5,99; 2 badania) jak i w ciężkich stopniach nasilenia łącznie (RR=8,39; 95%CI: 3,10; 22,71; 2 badania). Ryzyko może się zmieniać w zależności od typu nowotworu. Wnioski autorów: Pacjenci z chorobami nowotworowymi leczeni regorafenibem mają istotnie większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego.</p>
<p>Zhang 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania białkomoczu u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych inhibitorami kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (IK-VEGFR), Synteza wyników: jakościowa i ilościowa, Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Web of Science, abstrakty prezentowane podczas konferencji ASCO (data odcięcia: maj 2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni IK-VEGFR, Porównane interwencje: IK-VEGFR vs dowolny komparator, Punkty końcowe: częstość występowania białkomoczu, Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy.</p>	<p>Włączone badania: 33 badania, w tym jedno badanie dla regorafenibu (Grothey 2013; N=1052). Kluczowe wyniki: Częstość występowania białkomoczu (bez względu na stopień nasilenia) w populacji pacjentów leczonych regorafenibem wyniosła 7,0% (95%CI: 5,1; 9,6%). Natomiast częstość występowania białkomoczu o stopniach ciężkich (od 3 do 5) wyniosła 1,4% (95%CI: 0,7; 2,9%). Wyniki jednego badania klinicznego wskazały na istotnie większe ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (Peto OR=0,42; 95%CI: 0,28; 0,63), ale nie w stopniach ciężkich (Peto OR=1,87; 95%CI: 0,62; 5,59). Wnioski autorów: Stosowanie inhibitorów kinazy receptora naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna, w tym regorafenibu, w terapii chorób nowotworowych istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia białkomoczu.</p>
<p>Belum 2013 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> Jeden z autorów opracowania zadeklarował konflikt interesów</p>	<p>Cel: oszacowanie częstości oraz ryzyka występowania zespołu ręka-stopa u pacjentów z nowotworami leczonych regorafenibem, Synteza wyników: jakościowa i ilościowa, Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, Scopus, Web of Science oraz stronę American Society of Clinical Oncology, ASCO (data odcięcia styczeń 2013).</p>	<p>Populacja: pacjenci chorzy na nowotwór leczeni regorafenibem w dawce 160 mg/dobę w schemacie 3/1, Porównane interwencje: regorafenib + BSC vs placebo + BSC, Punkty końcowe: częstość występowania zespołu ręka-stopa, Metodyka badań: badania kliniczne II i III fazy z grupą kontrolną lub bez</p>	<p>Włączone badania: 3 badania kliniczne II fazy oraz 2 badania RCT fazy III; łącznie w badaniach wzięło udział 1 078 pacjentów. Kluczowe wyniki: Częstość występowania zespołu ręka-stopa (bez względu na stopień nasilenia) podczas stosowania regorafenibu oszacowano na 60,5% (95%CI: 48,3; 71,6%; 5 badań). Natomiast częstość występowania zespołu ręka-stopa o stopniach ciężkich (od 3 do 5) oszacowano na 20,4% (95%CI: 15,4; 26,6%; 5 badań). Wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa podczas stosowania regorafenibu w porównaniu z komparatorem zarówno we wszystkich stopniach nasilenia łącznie (RR=5,4; 95%CI: 3,76; 7,76; p<0,001; 2 badania) jak i w ciężkich stopniach nasilenia łącznie (RR=41,99; 95%CI: 5,88; 299,93; p<0,001; 2 badania). Wnioski autorów: stosowanie regorafenibu wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa; częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego podczas przyjmowania regorafenibu może się znacznie różnić w zależności od typu nowotworu (największe ryzyko w przypadku RCC, a najmniejsze w CRC);</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań pierwotnych, jak i wtórnych przeprowadzono przegląd systematyczny. Wyszukiwanie zostało oparte o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia i przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków. Na poszczególnych etapach selekcji badań nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- *the Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.06.2014 r. oraz zaktualizowano w dniu 3.09.2014 r.

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono 2 pierwotne badania, spełniające warunki kwalifikacji do analizy: Demetri 2013 (GRID) oraz George 2012. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci chorzy na GIST, leczeni regorafenibem.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 02.02.2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Stivarga (regorafenib) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań pierwotnych oraz wtórnych spełniających tak zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

Jednakże, w związku z uwagami Agencji odnośnie przyjętego komparatora oraz niespełnieniem wymagań minimalnych w tym zakresie, Agencja przeprowadziła ponowne przeszukiwanie baz danych pod kątem badań dla REG stanowiących porównanie z aktywnymi komparatorami. W wyniku tego przeglądu Agencja włączyła do analizy badanie dla SOR, stosowanego po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, badanie Park 2012 o zbliżonej metodyce do badania George 2012 dla regorafenibu (jednoramienne badanie kliniczne II fazy).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy dla przeprowadzonego porównania.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla regorafenibu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	- pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem, - w analizie bezpieczeństwa populację stanowili pacjenci z wszystkimi typami nowotworów;	-
Interwencja	-regorafenib w dawce 160 mg/dzień podawany zgodnie z zalecanym w ChPL cyklem leczenia;	-dawkowanie niezgodnie z ChPL;
Komparatory	- placebo, - najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC)	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie bez progresji choroby, - przeżycie całkowite, - czas do progresji choroby, - odsetek odpowiedzi obiektywnych, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźn k kontroli choroby, <p>Ocena bezpieczeństwa w chorobach nowotworowych: wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, - prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne i opisowe; - liczebność populacji w badaniu > 10 osób; 	<ul style="list-style-type: none"> - artykuły przeglądowe i poglądowe, - opinie ekspertów;
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w formie pełnotekstowej, - badania nieopublikowane, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych; - publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. 	<ul style="list-style-type: none"> - badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), - raporty badań klinicznych, - abstrakty konferencyjne, - listy do redakcji.

Zgodnie z opisanymi uwagami Agencji w zakresie wyboru komparatorów dla regorafenibu (3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy) kryteria włączenia badań powinny obejmować także badania porównujące wnioskowaną technologię z aktywnym leczeniem, tj. **sorafenibem**.

Zgodnie z systematycznym przeglądem badań przeprowadzonym przez Agencję nie odnaleziono jednak badań porównujących bezpośrednio lub też umożliwiających porównanie pośrednie REG z SOR. Odnaleziono zostały natomiast badania jednoramienne, II fazy dla REG oraz SOR, stosowanych w leczeniu pacjentów chorych na GIST po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem imatynibu i sunitynibu.

W związku z niespełnieniem wymagań minimalnych w analizach wnioskodawcy odnośnie porównania REG z właściwym, refundowanym w Polsce komparatorem, tj. sorafenibem stosowanym w leczeniu chorych na GIST w programie lekowym oraz w związku z brakiem badań umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania, Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań jednoramiennych dla REG i SOR o zbliżonej metodyce (George 2012 i Park 2012).

Do analizy wnioskodawcy zostały włączone również badania dla REG stosowanego w populacji innej niż wnioskowana, tj. w innych nowotworach. Badania te ze względu na zachowanie przejrzystości dokumentu nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne dotyczące leczenia pacjentów chorych na GIST: randomizowane badanie kontrolne z grupą placebo (PLC) **Demetri 2013 (GRID)** oraz jednoramienne badanie II fazy **George 2012**.

Dodatkowo, do analizy klinicznej Agencja włączyła jednoramienne badanie II fazy dla SOR (**Park 2012**), o zbliżonej metodyce do badania dla REG George 2012.

Do analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył także badania przeprowadzone na populacji pacjentów z innym typem nowotworu niż GIST: tj. 1 badanie RCT: przerzutowy rak jelita grubego, 2 badania jednoramienne II fazy: rak wątrobowokomórkowy, rak nerkowokomórkowy, 3 badania będące serią przypadków: rak jelita grubego, nowotwory lite, inne.

W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy dotyczącą populacji docelowej, tj. chorych na nowotwory GIST. Charakterystyka pozostałych badań dotyczących innej populacji pacjentów, włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa opisana została w analizie wnioskodawcy w rozdz. 4.2.2 i 4.2.3.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane włączone do analizy głównej				
Demetri 2013 (GRID) Źródło finansowania: Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, hipoteza <i>superiority</i> , analiza ITT skala Jadad 5/5 podział w stosunku 2:1 (regorafenib: placebo), lista randomizacyjna wygenerowana komputerowo przez sponsora badania (blok 12 osobowy); stratyfikacja ze względu na linię leczenia (nie skuteczną terapię imatyn bem i sunitynibem vs. nie skuteczną terapię imatyn bem, sunitynibem oraz innymi terapiami GIST) oraz region geograficzny (Azja vs. pozostałe regiony) 57 ośrodków w 17 krajach (Austria, Belgia, Kanada, Chiny, Finlandia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Polska, Singapur, Korea Płd., Hiszpania, Wielka Brytania, USA)	Schemat leczenia 3/1 (3 tygodnie leczenia z tygodniową przerwą) Interwencja: regorafenib 160 mg/dzień + BSC (N=133) Komparator placebo + BSC (N=66) Czas obserwacji regorafenib: 20,2 (±11,6) tyg.; placebo: 9,1 (± 5,9) tyg. + otwarty okres obserwacji (do śmierci pacjenta) Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania n/N (%): faza zaślepienia: 45/199 (22,6%) faza otwarta 40/199 (20,1%)	Pacjenci z przerzutowym lub nieresekcyjnym GIST potwierdzonym histologicznie, po niepowodzeniu leczenia imatyn bem i sunitynibem Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 lat, potwierdzone histologicznie przerzutowy lub nieresekcyjny GIST, niepowodzenie terapii imatyn bem (progresja choroby lub nietolerancja leku) oraz sunitynibem (progresja choroby), pacjenci mogli otrzymywać więcej niż jedną terapię ogólnoustrojową z włączeniem terapii w fazie badań, przynajmniej jedna zmiana chorobowa zaobserwowana i zmierzona w TK lub MRI, obniżenie wszystkich toksycznych efektów poprzednich terapii do stopnia ≤1, stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, zgodne z określonymi w protokole wartości laboratoryjne dt. szpiku kostnego, wątroby, serca i nerek (badanie 7 dni przed rozpoczęciem badania), Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie regorafen bem, terapia inhibitorami VEGFR (z wyłączeniem sunitynibu), terapia zatwierdzonymi inhibitorami kinazy tyrozynowej w ciągu 1 tygodnia lub minimum 5 okresów półtrwania leku (tj. w ciągu 7 dni dla imatynibu lub w ciągu 10 dni w przypadku sunitynibu), przyjmowanie innych nowych badanych leków w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (jeśli okres półtrwania leku u pacjentów jest znany), nowotwór inny niż GIST w okresie 5 lat przed randomizacją, za wyjątkiem raka szyjki macicy (<i>in situ</i>), raka skóry innego niż czerniak oraz powierzchniowych guzów pęcherza moczowego (<i>Ta i Tis*</i>), poważne zabiegi chirurgiczne, otwarte biopsje lub znaczące urazy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem przyjmowania leku, ciąża lub karmienie piersią, zastoinowa niewydolność serca, stopień ≥2 wg skali NYHA**, niestabilna dławica piersiowa (objawy w stanie spoczynku lub rozpoznanie choroby w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem), zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, arytmia serca wymagająca przyjmowania leków (dozwolone: β-blokery lub digoksyna), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze >140/90 mmHg (pomimo terapii), guz chromochłonny, zakrzepy lub zatory w tętnicach tj. udar mózgu (w tym przemijające ataki niedokrwienne) lub zator tętnicy płucnej w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, zakrzepy żyłne tj. zakrzepica żył głębokich w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, czynna infekcja, stopień >2 wg skali NCI-CTCAE v4.0, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, 	Pierwszorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> Czas wolny od progresji choroby (PFS). Drugorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), Czas do progresji choroby (TTP), Odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR), Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), Wskaźnik kontroli choroby (DCR), Tolerancja i bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • drgawki wymagające leczenia, • objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, • przeszczep narządu, w wywiadzie, • skaza krwotoczna, krwotok lub krwawienie w stopniu ≥ 3 wg skali NCI-CTCAE v 4.0 w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, • niegojące się rany, wrzody lub złamania, • niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub dializy otrzewnowej, • odwodnienie, stopień ≥ 1 wg skali NCI-CTCAE v 4.0, • środki uzależniające lub uwarunkowania medyczne, psychologiczne lub socjalne, które mogą wpływać na udział pacjenta w badaniu oraz na otrzymane wyniki, • rozpoznana nadwrażliwość na badany lek, grupę z której pochodzi lub na zastosowane substancje pomocnicze, • każde schorzenie lub stany, które mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub spełnieniu przez niego wymogów badania, • choroby śródmiąższowe płuc z oznakami i objawami w czasie badań przesiewowych, • niezdolność do przełykania leków doustnych, • białkomocz, stopień ≥ 3 wg skali NCI-CTCAE v 4.0 ($>3,5$ g/24 godz., mierzony przez stosunek białka do kreatyniny w losowej próbce moczu), • każde zaburzenie wchłaniania, • bliskie powiązania z ośrodkiem, w którym wykonywane są badania (np. bliski krewny badacza lub osoby mającej dostęp do danych badania), • nieokreślona toksyczność w stopniu 1 wg skali NCI-CTCAE v 4.0 (za wyjątkiem: łysienia, niedokrwistość i niedoczynność tarczycy) powiązana z wcześniejszą terapią/procedurą, • jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, • frakcja wyrzutowa lewej komory $<50\%$ lub poniżej dolnej granicy normy w danym ośrodku, • wysięk do opłucnej lub wodobrzusze, które powodują zaburzenia/upośledzenie czynności układu oddechowego (powoduje duszność w stopniu ≥ 2 wg skali NCI-CTCAE v 4.0). <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT N=199 REG n= 133 PLC n= 66</p>	
Badania bez grupy kontrolnej włączone do dodatkowej analizy				
George 2012 Źródło finansowania: Bayer HealthCare Pharmaceuticals, National Cancer Institute	Prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne	Interwencja: regorafenib 160mg/dzień Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n= 12 (36,4%) Okres obserwacji - mediana <i>follow-up</i> : 10,9 miesięcy	Pacjenci z zaawansowanym GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 lat, • potwierdzony histologicznie przerzutowy lub nieresekcyjny GIST, • progresja choroby lub nietolerancja terapii imatynibem oraz niepowodzenie terapii sunitynibem z powodu progresji choroby, • stan sprawności nie gorszy niż 1 wg skali ECOG, • dowolna liczba wcześniejszych terapii przeciw GIST (za wyjątkiem sorafenibu), 	Pierwszorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> • korzyść kliniczna Drugorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • tolerancja i bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia sorafenibem, • poważne zabiegi chirurgiczne lub inne znaczne urazy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, • objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, • w historii choroby klinicznie istotna choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa lub rozpoznanie choroby w ciągu 3 miesięcy przed badaniem, • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze >140/90 mmHg (pomimo terapii), • tętnicze/żylne zatory lub zakrzepy tj. udar mózgu (w tym przemijające ataki niedokrwienne), zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem, • krwotok lub krwawienie w stopniu ≥ 3 w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, • niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub dializy otrzewnowej, • białkomocz w stopniu ≥ 3 (>3,5 g/24 godz., mierzony przez stosunek białka do kreatyniny w losowej próbce moczu) <p>Populacja N=33</p>	
<p>Park 2012</p> <p>Źródła finansowania: Korean Gastric Cancer Association, Bayer-Schering Pharma Korea</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne</p>	<p>Interwencja:</p> <p>Sorafenib p.o. 400 mg bid</p> <p>Okres obserwacji - mediana (zakres): 11,0 miesięcy (9,3–15,8 miesięcy)</p> <p>Czas trwania terapii (mediana): 5,7 miesięcy (1,6–9,7 miesięcy)</p>	<p>Pacjenci z potwierdzonym histologicznie, przerzutowym GIST, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obejmujące zarówno imatinib jak i sunitynib (progresja choroby lub brak tolerancji leczenia) .</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z potwierdzonym histologicznie, przerzutowym GIST, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obejmujące zarówno imatinib jak i sunitynib, • brak ograniczeń co do liczby poprzedzających terapii (np. pacjenci mogli być leczeni innymi TKI, w tym nilotinibem lub chemioterapią w uzupełnieniu do imatyn bu lub sunitynibu) • wiek ≥ 18 lat, • weryfikacja histologiczna GIST, • mierzalna choroba zgodnie z RECIST, • ECOG ≤ 2, • wyleczenie wszystkich toksycznych skutków wcześniejszych terapii do stanu wyjściowego lub AE 1. stopnia, • dobre funkcjonowanie narządów <p>Liczebność populacji: N=31 (ITT)</p> <p>Wiek [mediana (zakres)]: 59 (31–78)</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), <p>Drugorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, • OS, • bezpieczeństwo.

BSC-najlepsze leczenie podtrzymujące; *Ta- nieinwazyjne guzy brodawczakowate; Tis- rak śródnabłonkowy; **skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association, NYHA); skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonych badaniach oraz opis skal w nich wykorzystanych.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych

Punkt końcowy	Opis
PFS Czas wolny od progresji choroby (<i>progression free survival</i>)	czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta
OS Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)	czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta
TTP czas do progresji choroby (<i>time to progression</i>)	czas od momentu randomizacji do progresji choroby
ORR Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>objective response rate</i>)	suma pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) i częściową odpowiedzią na leczenie (PR)
CR Całkowita odpowiedź (<i>complete response</i>)	całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej
PR Częściowa odpowiedź (<i>partial response</i>)	zmniejszenie o przynajmniej 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów zmian w odniesieniu do wartości bazowych
PD Progresja choroby (<i>progressive disease</i>)	zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o przynajmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian
SD Stabilizacja choroby (<i>stable disease</i>)	sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się ani jako CR, PR ani jako PD, czyli zmniejszenie i stabilizacją choroby przez okres minimum 12 tygodni w badaniu GRID (odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali RECIST)
DOR Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>duration of response</i>)	czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do progresji choroby
DCR Wskaźnik kontroli choroby (CR/PR+SD)	suma pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie i stabilizacją choroby przez okres minimum 12 tygodni w badaniu GRID (odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali RECIST)
Korzyść kliniczna	odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (CR, PR) oraz stabilizacją choroby przez co najmniej 16 tygodni (wg skali RECIST)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono i włączono do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania REG w populacji chorych na GIST jedno badanie randomizowane III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Odnalezione badanie charakteryzowało się wysoką jakością i zostało ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad. Do dodatkowej analizy skuteczności włączono również niższej jakości badanie jednoramienne, II fazy, w którym REG stosowano u chorych z GIST.

Wnioskodawca do analizy klinicznej włączył również badania kliniczne dla REG przeprowadzone na innej populacji pacjentów niż populacja docelowa tj. chorzy z GIST. Wyniki tych badań, ze względu na niewłaściwą populację pacjentów nie zostały ujęte w niniejszej analizie.

W odniesieniu do grupy kontrolnej dla REG, wnioskodawca za właściwy komparator przyjął PLC lub BSC, tym samym badania z REG przeprowadzone dla innych porównań nie były wyszukiwane. W związku z uwagami Agencji odnośnie przyjętego komparatora oraz niespełnieniem wymagań minimalnych w tym zakresie, Agencja przeprowadziła ponowne przeszukiwanie baz danych pod kątem badań dla REG stanowiących porównanie z aktywnymi komparatorami. W wyniku tego przeglądu Agencja włączyła do analizy badanie dla SOR, stosowanego po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, badanie Park 2012 o zbliżonej metodycy do badania George 2012 dla REG (jednoramienne badanie kliniczne II fazy). W związku z nieodnalezieniem badań pozwalających na porównanie bezpośrednie oraz pośrednie REG z aktywnym komparatorem, tj. SOR, Agencja zdecydowała o zestawieniu wyników odnalezionych badań jednoramiennych.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych badań:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała liczba badań pierwotnych regorafenibu w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). W wyniku systematycznego wyszukiwania badań odnaleziono jedno badanie RCT fazy III oraz jedno badanie niekontrolowane II fazy regorafenibu w terapii GIST. W badaniu RCT III fazy Demetri 2013 (GRID) wzięło udział 199 pacjentów, natomiast w badaniu II fazy George 2012 – 33 pacjentów.
- Ze względu na małą liczbę badań regorafenibu w terapii GIST przeprowadzono rozszerzoną analizę bezpieczeństwa leku, która uwzględniała również wyniki badań przeprowadzonych w innych typach nowotworów. Odnaleziono i włączono do przeglądu 6 badań regorafenibu w innych typach nowotworów, w tym 1 badanie RCT III fazy, 2 badania niekontrolowane II fazy oraz 3 badania opisowe – serie przypadków. Analiza bezpieczeństwa leku uwzględniała m.in.: pacjentów z GIST, rakiem jelita grubego, rakiem wątrobowokomórkowym oraz rakiem nerkowokomórkowym. Takie podejście miało na celu wzmocnienie wniosków o bezpieczeństwie regorafenibu, poprzez zwiększenie analizowanej populacji. Wielkość populacji w analizie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo w GIST wyniosła 198 pacjentów, w analizie bezpieczeństwa regorafenibu w porównaniu z placebo w GIST i CRC wyniosła 951 pacjentów, a w łącznej analizie z wszystkich badań wyniosła 815 pacjentów.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Agencję:

- Wnioskowanie o skuteczności regorafenibu w odniesieniu do aktualnie refundowanej w omawianym wskazaniu technologii medycznej, tj. sorafenibu stosowanego w leczeniu chorych na GIST, na podstawie przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej jest niemożliwe - brak włączonych do analizy badań umożliwiających porównanie REG i SOR;
- W związku z powyższym oraz niespełnieniem wymagań minimalnych w zakresie wyboru komparatora Agencja przedstawiła zestawienie wyników badań dla REG i SOR o zbliżonej metodyce tj. prospektywne badania jednoramienne II fazy. Jednakże wnioskowanie na ich podstawie na temat różnic w skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej terapii i sorafenibu jest ograniczone niską jakością tych dowodów naukowych jak również różnic w charakterystyce uczestników obu badań ;
- Wyniki skuteczności REG uzyskane w jednoramiennym badaniu George 2012 były lepsze niż u pacjentów leczonych tym lekiem w randomizowanym badaniu GRID, co może mieć związek z różnicami w charakterystyce populacji uczestniczącej w tych badaniach pod względem wieku i stanu sprawności ECOG;
- W związku z powyższym ograniczeniem wnioskowanie na temat porównywalnej bądź wyższej skuteczności REG vs SOR w oparciu o lepsze wyniki skuteczności wnioskowanego leku uzyskane w badaniu o niższej wiarygodności (tj. w oparciu o wyniki badania George 2012, z pominięciem wyników badania GRID) obarczone jest dodatkową niepewnością.
- Mała liczba badań dotyczących wnioskowanej populacji docelowej – pacjentów chorych na GIST (1 badanie RCT oraz 1 badanie jednoramienne II fazy).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania RCT dla REG we wnioskowanej populacji pacjentów nie przeprowadzono syntezy ilościowej jego wyników.

Jednakże, w analizie wnioskodawcy przedstawiona została poszerzona ocena bezpieczeństwa terapii regorafenibem w populacji pacjentów z innymi nowotworami niż GIST. Wnioskodawca przeprowadził w tym zakresie metaanalizę wyników badań RCT w populacji pacjentów z GIST oraz z nowotworami jelita grubego (2 badania), a także metaanalizę wyników wszystkich odnalezionych badań dotyczących regorafenibu, w tym zarówno badań RCT, badań jednoramiennych II fazy oraz opisów przypadków pacjentów. W związku z nieadekwatną populacją pacjentów uczestniczących w metaanalizowanych badaniach oraz różnym poziomem wiarygodności tych badań, szczegółowe wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie zostały uwzględnione w opracowaniu Agencji. Dokładny opis sposobu przeprowadzonej syntezy wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 4.2.6.2 i 4.2.6.3.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca włączył do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne (RCT) porównujące wnioskowaną technologię medyczną z placebo, tj. badanie Demetri 2013 (GRID).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania REG vs PLC – wartość hazardu względnego dla mediany

Punkt końcowy	Grupa	N	Mediana (IQR / 95% CI)	HR (95% CI), p
Przeżycie wolne od progresji choroby w miesiącach				
PFS analiza centralna zaślepiąca	REG	133	4,8 (1,4; 9,2)	0,27 (0,19; 0,39) p<0,0001
	PLC	66	0,9 (0,9; 1,8)	
PFS analiza badaczy	REG	133	7,4 (2,7; na)	0,22 (0,14; 0,35) p<0,0001
	PLC	66	1,7 (0,9; 2,7)	
Czas do progresji choroby w dniach				
TTP	REG	133	165 (125; 174)	0,25 (0,17; 0,36) p<0,000001
	PLC	66	28 (28; 34)	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w dniach				
DOR	REG	6	99 (42; na)	-
	PLC	1	30 (na; na)	

CI – przedział ufności (*confidence interval*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (*interquartile range*); na – nie można oszacować (*not applicable*); HR – hazard względny (*hazard ratio*)

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania REG vs PLC – odsetki pacjentów

Punkt końcowy	Grupa	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT*
Przeżycie całkowite – odsetek pacjentów, którzy zmarli do momentu analizy danych						
Zgony	REG	29/133 (22)	b/d	HR=0,77 (0,42; 1,41) p=0,199	-	-
	PLC	17/66 (26)				
Odpowiedź na leczenie						
CR	REG	0/133 (0)	na	-	-	-
	PLC	0/66 (0)				
PR	REG	6/133 (4,5)	0,429	2,98 (0,37; 24,23) p=0,31	-	-
	PLC	1/66 (1,5)				
SD	REG	95/133 (71,4)	<0,001	2,14 (1,50; 3,06) p< 0,0001	0,38 (0,24; 0,52) p< 0,00001	2 (1; 4)
	PLC	22/66 (33,3)				
Korzyść kliniczna (CR/PR + SD≥ 12 tyg.)	REG	70/133 (52,6)	<0,001	5,79 (2,65; 12,63) p< 0,0001	0,44 (0,33; 0,55) p< 0,00001	2 (2; 3)
	PLC	6/66 (9,1)				

*obliczenia Agencji; RR – ryzyko względne (*relative risk, risk ratio*); RD – różnica ryzyk (*risk difference*)

Wyniki randomizowanego badania GRID z grupą kontrolną placebo wskazują na **istotne statystycznie różnice na korzyść regorafenibu odnośnie:**

- PFS – przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w analizie centralnej zaślepiącej HR=0,27 (95% CI: 0,19; 0,39), jak i w analizie badacza HR=0,22 (95% CI: 0,14; 0,35); różnica mediany PFS w grupie REG vs PLC wyniosła odpowiednio 3,9 miesiąca oraz 5,7 miesiąca.
- TTP – czasu do progresji choroby HR=0,25 (95% CI: 0,17; 0,36); różnica mediany TTP w grupie REG vs PLC wyniosła 137 dni;
- SD – odsetka pacjentów ze stabilną chorobą, RR=2,14 (95% CI: 1,5; 3,06), RD= 0,38 (95% CI: 0,24; 0,52), NNT= 2 (1; 4);
- Korzyści klinicznej utrzymującej się co najmniej przez 12 tyg. (CR/PR+SD≥12 tyg.), RR= 5,79 (95% CI: 2,65; 12,63), RD= 0,44 (95% CI: 0,33; 0,55), NNT= 2 (2; 3).

W badaniu GRID nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych regorafenibem, a grupą pacjentów leczonych placebo odnośnie:

- DOR – czasu trwania odpowiedzi na leczenie w dniach;
- OS – przeżycia całkowitego;
- CR – całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- PR – częściowej odpowiedzi na leczenie.

Dodatkowo, w ramach poszerzonej analizy skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki jednoramiennego prospektywnego badania klinicznego II fazy, w którym stosowano REG w leczeniu GIST – George 2012.

W związku z niespełnieniem wymagań minimalnych wskazanych przez Agencję, odnośnie porównia REG z właściwym, refundowanym w Polsce komparatorem, tj. sorafenibem stosowanym w III linii leczenia chorych na GIST w programie lekowym oraz w związku z brakiem badań umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania, Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań dla REG i SOR o zbliżonej metodyce (George 2012 i Park 2012). Oba badania były jednoramienne II fazy, w których uczestniczyli pacjenci chorzy na GIST, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu. Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniu dla SOR wyniosła 11 miesięcy (zakres 9,3 – 15,8), a w badaniu dla REG 10,9 miesięcy.

Wyniki obu badań przedstawiono w tabelach poniżej

Tabela 17. Wyniki badań jednoramiennych II fazy dla REG i SOR (George 2012, Park 2012)

Punkt końcowy		REG		SOR	
		n/N	Odsetek (95% CI)	n/N	Odsetek (95% CI)
Odpowiedź na leczenie					
PR		4/33	12,1%	4/31	12,9% (1 – 25)
SD		-	-	16/31	52%
SD ≥16 tyg.		22/33	66,7%	-	-
SD ≤16 tyg.		4/33	12,1%	-	-
Korzyść kliniczna (CR/PR+SD)	w okresie obserwacji	26/33	78,8% (61 - 91)	-	65%
	24 tyg	-	-	11/31	36% (19–52) p<0,0001
Progresja choroby		2/33	6,1%	-	-
Wskaźnik przeżycia bez progresji					
4 miesiące PFS		-	84% (66 – 93)	-	-
6 miesięcy PFS		-	80% (61 – 91)	-	-
8 miesięcy PFS		-	72% (50 – 85)	-	-
10 miesięcy PFS		-	50% (24 – 71)	-	-

Tabela 18. Mediana PFS i OR w badaniach jednoramiennych dla REG i SOR (George 2012, Park 2012)

Punkt końcowy	REG	SOR
Mediana PFS (95% CI)	10,0 (8,3 – 14,9)	4,9 (1,3 – 8,5)
Mediana OS (95% CI)	Nie osiągnięto mediany	9,7 (7,2 – 12,2)

Wyniki badań jednoramiennych II fazy wykazały, że REG oraz SOR stosowane u pacjentów chorych na GIST wykazują porównywalne odsetki częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ REG: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych danych z badań jednoramiennych, a także różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Należy zaznaczyć, że lepsze wyniki uzyskiwane u pacjentów leczonych REG mogą być związane z niższym wiekiem chorych uczestniczących w badaniu George 2012 (mediana 56 lat, zakres

25-76 lat vs mediana 59 lat, zakres 31-78 lat) oraz lepszym stanem sprawności wg ECOG tych pacjentów względem badania Park 2012 (stopień 0 – 70%, stopień 1 – 30% vs stopień 0 – 29%, stopień 1 – 61%, stopień 2 – 10%).

Analizując wyniki chorych leczonych REG w badaniu jednoramiennym oraz w badaniu randomizowanym, można stwierdzić, że w badaniu George 2012 były one lepsze niż w badaniu GRID w zakresie: dłuższego czasu wolnego od progresji choroby, odsetka PR, CR¹ oraz korzyści klinicznej (CR/PR +SD).

Podobnie jak w przypadku porównania z badaniem Park 2012, wyższa skuteczność kliniczna REG uzyskana w badaniu jednoramiennym George 2012 może być związana z heterogenicznością populacji uczestniczącej w tym badaniu i badaniu randomizowanym GRID, tj. młodszy pacjenci (mediana 56 lat, zakres 25-76 lat vs mediana 60 lat, zakres 51-67 lat) oraz lepszy stan sprawności wg ECOG u chorych leczonych REG w badaniu George 2012 niż w badaniu GRID (stopień 0 – 70%, stopień 1 – 30% vs stopień 0 – 55%, stopień 1 – 45%).

W związku z powyższym, wnioskowanie na temat porównywalnej bądź wyższej skuteczności REG vs SOR w oparciu o lepsze wyniki skuteczności wnioskowanego leku uzyskane w badaniu o niższej wiarygodności obciążone jest dodatkową niepewnością.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego REG z PLC dotyczące działań niepożądanych występujących u co najmniej 10% pacjentów.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa REG vs PLC (Demetri 2013)

Badanie	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH* (zakres)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
razem	REG	130/132 (98,5)	<0,001	1,44 (1,22; 1,71) p<0,0001	0,30 (0,19; 0,42) p<0,00001	3 (2; 5)
	PLC	45/66 (68,2)				
w stopniu ≥ 3	REG	81/132 (61,4)	<0,001	4,50 (2,42; 8,38) p<0,0001	0,48 (0,36; 0,59) p<0,0001	2 (-)
	PLC	9/66 (13,6)				
Zespół ręka-stopa						
razem	REG	74/132 (56,1)	<0,001	4,11 (2,20; 7,69) p<0,00001	0,42 (0,31; 0,54) p<0,00001	2 (1; 3)
	PLC	9/66 (13,6)				
w stopniu ≥ 3	REG	26/132 (19,7)	<0,001	26,70 (1,65; 431,39) p=0,02	0,20 (0,13; 0,27) p<0,00001	5 (3; 7)
	PLC	0/66 (0)				
Nadciśnienie tętnicze						
razem	REG	64/132 (48,5)	<0,001	2,91 (1,65; 5,13) p=0,0002	0,32 (0,19; 0,44) p<0,00001	3 (2; 5)
	PLC	11/66 (16,7)				
w stopniu ≥ 3	REG	31/132 (23,5)	<0,001	7,75 (1,91; 31,40) p=0,004	0,20 (0,12; 0,29) p<0,00001	5 (3; 8)
	PLC	2/66 (3,0)				
Biegunka						
razem	REG	53/132 (40,2)	<0,001	8,83 (2,87; 27,21) p=0,0001	0,36 (0,26; 0,45) p<0,00001	2 (2; 3)
	PLC	3/66 (4,5)				
w stopniu ≥ 3	REG	7/132 (5,3)	0,098	7,56 (0,44; 130,32) p=0,16	0,05 (0,01; 0,10) p=0,02	20 (10; 100)
	PLC	0/66 (0)				
Zmęczenie						
razem	REG	51/132 (38,6)	0,154	1,42 (0,90; 2,22) p=0,13	0,11 (0,04; 0,18) p=0,002	9 (5; 25)
	PLC	18/66 (27,3)				

¹ SD stabilizacja choroby 79% vs 71% odpowiednio w badaniu George vs GRID

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Badanie	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH* (zakres)
w stopniu ≥ 3	REG	3/132 (2,3)	0,552	3,53 (0,18; 67,28) p=0,40	-	-
	PLC	0/66 (0)				
Zapalenie śluzówki jamy ustnej						
razem	REG	50/132 (37,9)	<0,001	5,00 (2,09; 11,94) p=0,0003	0,30 (0,26; 0,35) p<0,00001	3 (2; 3)
	PLC	5/66 (7,6)				
w stopniu ≥ 3	REG	2/132 (1,5)	1,000	1,00 (0,09; 10,83) p=1,0	-	-
	PLC	1/66 (1,5)				
Łysienie						
razem	REG	31/132 (23,5)	<0,001	15,50 (2,16; 111,07) p=0,006	0,22 (0,20; 0,24) p<0,00001	4 (4; 5)
	PLC	1/66 (1,5)				
w stopniu ≥ 3	REG	2/132 (1,5)	0,553	2,52 (0,12; 51,72) p=0,55	-	-
	PLC	0/66 (0)				
Chrypka						
razem	REG	29/132 (22,0)	0,002	4,83 (1,53; 15,29) p=0,007	0,17 (0,09; 0,26) p<0,0001	5 (3; 11)
	PLC	66/66 (4,5)				
Anoreksja						
razem	REG	27/132 (20,5)	0,024	2,70 (1,09; 6,69) p=0,03	0,13 (0,07; 0,19) p<0,0001	7 (5; 14)
	PLC	5/66 (7,6)				
Wysypka						
razem	REG	24/132 (18,2)	0,003	6,00 (1,46; 24,62) p=0,01	0,15 (0,07; 0,23) p<0,0001	6 (4; 14)
	PLC	2/66 (3,0)				
w stopniu ≥ 3	REG	3/132 (2,3)	0,552	3,53 (0,18; 67,28) p=0,40	-	-
	PLC	0/66 (0)				
Mdłości						
razem	REG	21/132 (15,9)	0,272	1,75 (0,74; 4,13) p=0,20	-	-
	PLC	6/66 (9,1)				
w stopniu ≥ 3	REG	1/132 (0,8)	1,000	0,50 (0,03; 7,87) p=0,62	-	-
	PLC	1/66 (1,5)				
Zaparcia						
razem	REG	20/132 (15,2)	0,069	2,50 (0,89; 7,02) p=0,08	0,09 (0,01; 0,17) p=0,03	11 (5; 100)
	PLC	4/66 (6,1)				
w stopniu ≥ 3	REG	1/132 (0,8)	1,000	1,51 (0,06; 36,60) p=0,8	-	-
	PLC	0/66 (0)				
Ból mięśni						
razem	REG	18/132 (13,6)	0,489	1,50 (0,63; 3,60) p=0,36	-	-
	PLC	6/66 (9,1)				
w stopniu ≥ 3	REG	1/132 (0,8)	1,000	1,51 (0,06; 36,60) p=0,80	-	-
	PLC	0/66 (0)				
Zmiany głosu						
razem	REG	14/132 (10,6)	0,095	3,50 (0,82; 14,95) p=0,09	0,08 (0,03; 0,12) p=0,002	12 (8; 33)
	PLC	2/66 (3,0)				
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
razem	REG	8/132 (6,1)	0,763	0,80 (0,27; 2,35) p=0,68	-	-
	PLC	5/66 (7,6)				

*obliczenia Agencji

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów chorych na GIST wykazano, że ze stosowaniem REG w porównaniu do placebo związane jest **istotnie statystycznie większe ryzyko** występowania następujących działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zespół ręka-stopą,
- nadciśnienie tętnicze;
- biegunka;

oraz ogółem:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zespół ręka stopa,
- nadciśnienie tętnicze,
- biegunka,
- zmęczenie,
- zapalenie śluzówki jamy ustnej,
- łysienie,
- chrypka,
- anoreksja,
- wysypka,
- zaparcia,
- zmiany głosu.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych leczonych regorafenibem były: zespół ręka-stopą (56%), nadciśnienie tętnicze (49%), biegunka (40%), zmęczenie (39%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (38%).

Dodatkowo ze względu na niespełnienie wymagań minimalnych analizy wnioskodawcy w zakresie wyboru właściwego komparatora Agencja przedstawiła zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii, wykazanych w badaniach jednoramiennych dla REG i SOR. Wyniki przedstawione w tabeli poniżej dotyczą działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Tabela 20. Działania niepożądane występujące u chorych z GIST leczonych REG i SOR w badaniach jednoramiennych

Działanie niepożądane	REG		SOR	
	n/N	Odsetek (%)	n/N	Odsetek (%)
Zespół ręka-stopą	8/33	24%	5/31	16%
Biegunka	2/33	6%	1/31	3%
Wysypka	3/33	9%	1/31	3%
Nadciśnienie	12/33	36%	2/31	6%
Zmęczenie	2/33	6%	2/31	6%
Bóle stawów	-	-	1/31	3%
Anemia	-	-	3/31	10%
Ból brzucha	-	-	2/31	6%
Podwyższone wyniki prób wątrobowych	-	-	1/31	3%
Neutropenia	-	-	1/31	3%
Hiperbilirubinemia	-	-	2/31	5%
Hipofosfatemia	5/33	15%	-	-
Podwyższony poziom lipazy	2/33	6%	-	-

Działanie niepożądane	REG		SOR	
	n/N	Odsetek (%)	n/N	Odsetek (%)
Hiperurykemia	2/33	6%	-	-
Zdarzenia zakrzepowe	1/33	3%	-	-

3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną regorafenibu u pacjentów chorych na GIST po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem oraz sunitynibem.

3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo praktyczne regorafenibu u pacjentów chorych na GIST po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem oraz sunitynibem.

3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Stivarga

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Stivarga do najpoważniejszych działań niepożądanych leku należą: ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotoki i perforacja przewodu pokarmowego.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stop, biegunka, zmniejszony apetyt.

Działania niepożądane opisywane w ChPL po wprowadzeniu leku do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, niedokrwistość),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów),
- zaburzenia układu nerwowego (ból głowy),
- zaburzenia naczyniowe (krwotok (w tym przypadki śmiertelne), nadciśnienie tętnicze),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (dysfonia),
- zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, zapalenie jamy ustnej wymioty nudności),
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (hiperbilirubinemia),
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zespół ręka-stop (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa według terminologii MedDRA), wysypka, łysienie),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych),
- w badaniach diagnostycznych utrata masy ciała.

URPL, EMA, FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji odnoszących się do profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Stivarga, przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (FDA).

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Stivarga (regorafenib).

Wśród leków dodatkowo monitorowanych Europejska Agencja Leków umieściła lek Stivarga, co spowodowane jest małą liczbą dostępnych informacji o tym leku (produkt leczniczy Stivarga został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 sierpnia 2013 r.). Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu przez pięć lat lub do czasu przyjęcia przez PRAC (Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii) decyzji o usunięciu go z wykazu.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w ulotce o bezpiecznym i skutecznym wykorzystaniu leku Stivarga (z roku 2012 tj. przed wejściem do obrotu leku na terenie EU) informuje o ryzyku wystąpienia hepatotoksyczności w wyniku stosowania regorafenibu, jednocześnie zalecając monitorowanie czynności wątroby przed i po leczeniu lekiem Stivarga. Jeżeli dojdzie do toksycznego uszkodzenia wątroby, które objawia się podwyższonymi wartościami w testach czynnościowych wątroby lub potwierdzoną martwicą komórek wątrobowych zalecane jest przerwanie terapii regorafenibem. Następnie należy ograniczyć lub zakończyć przyjmowanie leku jeżeli doszło do toksycznego uszkodzenia wątroby. Modyfikacja dawki zależy od stopnia nasilenia oraz czasu trwania niekorzystnego efektu.

Dodatkowo na stronie internetowej leku Stivarga odnaleziono ostrzeżenie o możliwości uszkodzenia wątroby podczas stosowania leku. Zalecane jest monitorowanie czynności wątroby przed i w trakcie przyjmowania leku. W razie wystąpienia zażółcenia skóry lub białek oczu, nudności, wymiotów, ciemnego zabarwienia moczu lub zaburzeń snu chory przyjmujący lek powinien zgłosić się do lekarza.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzanego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące REG z placebo Demetri 2013 (GRID). W związku z brakiem badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz pośredniego REG z SOR, tj. właściwym, refundowanym w Polsce komparatorem, Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań o zbliżonej metodyce (jednoramienne badania II fazy: George 2012 i Park 2012). W badaniach tych uczestniczyli pacjenci chorzy na GIST leczeni regorafenibem oraz sorafenibem.

W badaniu GRID wykazano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących regorafenib mediana PFS jest około 5 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (o 3,9 i 5,7 miesiąca odpowiednio w analizie centralnej zaślepionej i analizie badacza). Hazard względny wskazywał na mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w danym punkcie czasowym w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej: w analizie centralnej zaślepionej HR=0,27 (95% CI: 0,19; 0,39) jaki i w analizie badacza HR=0,22 (95% CI: 0,14; 0,35).

Mediana czasu do progresji choroby (TTP) była wyższa w przypadku stosowania regorafenibu i wynosiła 168 dni, w porównaniu do 28 dni w grupie placebo, wynik był istotny statystycznie.

Wykazano, że w grupie regorafenibu odsetek pacjentów ze stabilną chorobą był wyższy (71,4%) w porównaniu do grupy placebo (33,3%), wynik był istotny statystycznie. Ponadto wykazano, że wskaźnik kontroli choroby (CR/PR+SD \geq 12 tyg.) w grupie regorafenibu była istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy placebo (52,6% vs 9,1%).

W badaniu GRID nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych regorafenibem, a grupą pacjentów leczonych placebo odnośnie: czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki badań jednoramiennych II fazy wykazały, że REG oraz SOR stosowane u pacjentów chorych na GIST wykazują porównywalne odsetki częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ REG: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych danych zaczerpniętych z badań jednoramiennych.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu GRID analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych leczonych regorafenibem były: zespół ręka-stopa (56%), nadciśnienie tętnicze (49%), biegunka (40%), zmęczenie (39%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (38%). Stosowanie REG w porównaniu do placebo związane jest istotnym statystycznie większym ryzykiem występowania następujących działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zespół ręka stopa, nadciśnienie tętnicze, biegunka.

Wyniki badań jednoramiennych II fazy są zbieżne z wynikami otrzymanymi w badaniu GRID odnośnie występowania działań niepożądanych.

ChPL Stivarga

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Stivarga do najpoważniejszych działań niepożądanych leku należą: ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotoki i perforacja przewodu pokarmowego. Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stop, biegunka, zmniejszony apetyt.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Stivarga (regorafenib). Lek ten został objęty dodatkowym monitorowaniem w zakresie bezpieczeństwa terapii przez EMA. Ponadto, zalecane jest monitorowanie czynności wątroby przed i w trakcie przyjmowania leku.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania regorafenibu w leczeniu GIST. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację PCODR 2014, będącą dokumentem kanadyjskiej agencji, w której zamieszczono wyniki oszacowania wykonanego przez podmiot odpowiedzialny oraz oszacowania przeprowadzonego przez zespół kanadyjskiej agencji HTA. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis analizy i uwagi kanadyjskiej agencji.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>PCODR 2014 Rekomendacja finansowa PAN-Canadian Oncology Drug Review – weryfikacja wniosku refundacyjnego firmy Bayer</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wspólne finansowanie przez kanadyjskie prowincje</p>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> • REG vs BSC, • populacja pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym GIST, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia imatynibem i sunitynibem, • analiza kosztów-efektywności (CUA), • źródło danych klinicznych: badanie GRID, • uwzględniono korektę cross-over, • horyzont czasowy: 10 lat, 	<p>Zysk QALY: 0,31 – 0,407 QALY</p> <p>Oszacowanie agencji HTA: 171 436 dolarów kanadyjskich/ QALY (zakres: \$143 317/QALY - \$205 299/QALY).</p> <p>Oszacowanie podmiotu odpowiedzialnego: \$104 660 / QALY oraz \$74 784/LYG</p> <p><u>Wyniki oceny agencji kanadyjskiej:</u></p> <p>Agencja uznaje BSC jako właściwy komparator ze względu na brak standardu leczenia III linii GIST. Ponowna terapia imatynibem może być również rozważana jako klinicznie istotny komparator.</p> <p>Oszacowania ICUR są determinowane przez wskaźniki OS oraz całkowite koszty leków.</p> <p>Główną przyczyną różnicy w oszacowaniu były założenia dotyczące przeżycia całkowitego. Kanadyjska agencja HTA wskazała rozkład Weibulla jako bardziej odpowiedni do ekstrapolacji danych o przeżyciu całkowitym niż rozkład wykładniczy (uwzględnienie rozkładu Wielbulla spowodowało wzrost ICUR do wartości \$171 436/QALY).</p> <p>Sprawdzono także wpływ przyjęcia dawki regorafenibu równej 160 mg z badania GRID (wzrost ICUR do wartości \$192 683/QALY).</p> <p>Przy uwzględnieniu obu powyższych korekt łącznie ICUR wzrósł do wartości \$ 205 299/QALY.</p> <p>Nieuwzględnienie korekty cross-over dla ramienia BSC powoduje wzrost wartości ICUR nawet do \$ 295 370/QALY. Zaznaczono jednak, iż ze względu na nies istotne statystycznie różnice w OS racjonalnym rozwiązaniem jest uwzględnienie korekty cross-over. Powyższe obliczenia mają na celu określenie niepewności związanej z metodami korekty cross-over.</p> <p>Uwaga: Regorafenib uzyskał rekomendację pozytywną z ograniczeniem - Komitet sugeruje rozważenie rozwiązań cenowych lub strukturalnych, które mogą pozwolić na osiągnięcie akceptowalnego poziomu efektywności kosztowej.</p>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena użyteczności kosztowej refundacji regorafenibu (Stivarga) w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy skrajnych.

Porównywane interwencje

Regorafenib (REG) vs najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC).

Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywa wspólna (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy, tj. 40 – letni (wystarczający do wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentów z kohorty).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- nabycia regorafenibu,
- leczenia działań niepożądanych,
- opieki paliatywnej.

W związku z możliwością tymczasowego przerwania podawania regorafenibu lub modyfikacji dawki dziennej, wnioskodawca przyjął założenie, że realna dawka stosowana przez pacjentów może nie osiągnąć dawki maksymalnej opisanej w ChPL i programie lekowym. Z tego względu w analizie przyjęto średnią dawkę regorafenibu w badaniu GRID, która w opinii wnioskodawcy najlepiej będzie odzwierciedlać zużycie tego leku w praktyce klinicznej. Dzienna dawka określona w ChPL została uwzględniona w analizie wrażliwości.

Czas stosowania regorafenibu przez pacjentów w modelu trwał do momentu wystąpienia progresji lub zaprzestania leczenia z innych powodów. Ryzyko zaprzestania leczenia dla regorafenibu zaczerpnięto z badania GRID. Wnioskodawca zaznaczył, iż powody zaprzestania leczenia w badaniu GRID są zbieżne z kryteriami wyłączenia dla proponowanego programu lekowego.

Pozostałe koszty, a także zużycie zasobów określono na podstawie ankiety skierowanej przez wnioskodawcę do eksperta klinicznego.

Koszty dla stanu „brak progresji” podczas leczenia regorafenibem: zgodnie z opinią eksperta założono, że częstość porad ambulatoryjnych będzie wynosiła [redacted] (w programie lekowym założono, iż wszystkie badania wykonuje się przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, natomiast badania aktywności transaminaz po 2 tygodniach od rozpoczęcia pierwszego cyklu). Wycenę diagnostyki w programie lekowym przyjęto za obecną wycenę diagnostyki w istniejącym programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Koszty dla stanu „brak progresji” podczas leczenia standardową terapią obejmują badanie krwi z poradą ambulatoryjną [redacted] (w ramach świadczenia specjalistycznego 2-ego typu) oraz tomografię komputerową [redacted] (w ramach świadczenia „TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych

ze środkiem kontrastowym”). Przy wycenie punktowej świadczeń, wycenę za 1 pkt przyjęto jako średnią z 7 wybranych województw.

Zgodnie z opinią eksperta, zużycie zasobów w okresie po progresji choroby nie różni się od zużycia zasobów obserwowanego w okresie braku progresji na standardowej terapii.

Koszty opieki paliatywnej oszacowano w oparciu o dane zamieszczone w sprawozdaniu Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku. Wnioskodawca zaznaczył, iż pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją zawartą w sprawozdaniu opieka ta, dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną. Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw. Wnioskodawca, przyjął także konserwatywne założenie, iż wszyscy pacjenci żywieni będą w tradycyjny sposób (z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego). Zaznaczono, iż żywienie inne niż tradycyjne generuje większe koszty.

Koszty leczenia działań niepożądanych: w analizie uwzględniono częstość występowania następujących działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia występujące przynajmniej u 3% pacjentów w jednej z grup badania GRID): nadciśnienie, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą) oraz biegunka. Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie zużywanych zasobów wskazanych przez eksperta klinicznego. Wnioskodawca założył, iż w przypadku pacjentów niewymagających hospitalizacji z powodu działań niepożądanych, nie są generowane dodatkowe koszty, ponieważ porada odbywa się w ramach rutynowych badań w poradni ambulatoryjnej lub w przychodni POZ.

Nadciśnienie 3. stopnia: zgodnie z zapisami programu lekowego dla regorafenibu, jako jedno z kryteriów wykluczenia wymienia się „długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3. według klasyfikacji WHO, nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki leku”. Czas stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, wynikający z działania niepożądanego, określono na 22,9 tyg. za medianą czasu leczenia regorafenibem. Tym samym założono, że leczenie działania niepożądanego odbywa się w całym okresie przyjmowania leku. Dodatkowo ekspert wskazał, że konieczność hospitalizacji dotyczy maksymalnie [redacted]. Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie wyceny JGP E88.

Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą): zgodnie z wytycznymi NCCN postępowanie w przypadku erytrodyzestezy dłoniowo-podeszwowej wymaga czasowego zmniejszenia dawki regorafenibu. Brak poprawy, mimo obniżenia dawki, skutkuje zaprzestaniem leczenia regorafenibem. W modelu nie uwzględniono zmniejszenia dawki leku w przypadku wystąpienia tego zdarzenia, gdyż wpływ występowania zmiany dawkowania został już uwzględniony w oszacowaniu średniej dawki dobowej stosowanej w badaniu GRID (wartość tej dawki została wprowadzona do modelu). Ekspert kliniczny nie wskazał zużycia żadnego zasobu związanego z leczeniem tego działania niepożądanego.

Biegunka: za opinią eksperta założono, iż konieczność hospitalizacji dotyczy [redacted] (średnio [redacted] pacjentów z biegunką 3. stopnia (koszt Jednorodnej Grupy Pacjentów o kodzie F46)). W analizie uwzględniono koszty nabycia refundowanego loperamidu. Założono, że objawy biegunki będą leczone przez 7 dni, a leczenie będzie wymagało zakupu jednego opakowania leku zawierającego 30 tabletek po 2 mg loperamidu.

Model

Model z dystrybucją stanów zdrowia zależną od czasu (ang. *time-dependent state distribution model*) przedstawiony przez wnioskodawcę został skonstruowany z wykorzystaniem programu *Microsoft Excel*.

W modelu uwzględniono 3 stany: „brak progresji choroby”, „po progresji choroby” oraz „zgon”. W modelu przyjęto 28-dniowe cykle – zgodnie ze schematem dawkowania regorafenibu w programie lekowym.

Wiek kohorty wejściowej ustalono na 60 lat, zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów biorących udział w badaniu GRID.

Funkcjonowanie modelu wnioskodawcy opierało się na następujących założeniach:

1. $D(t)=1-S(t)$, gdzie $S(t)$ to odsetek żyjących w danym czasie t . Tym samym $D(t)$ to odsetek zgonów do określonego punktu czasowego t .

2. Suma $D(t)$ (odsetka zgonów), $PF(t)$ (odsetka pacjentów żyjących bez progresji), $P(t)$ (odsetka pacjentów żyjących z progresją) musi wynosić 1. Tym samym odsetek pacjentów w stanie progresji można określić równaniem: $P(t)=1-D(t)-PF(t)=S(t)-PF(t)$.

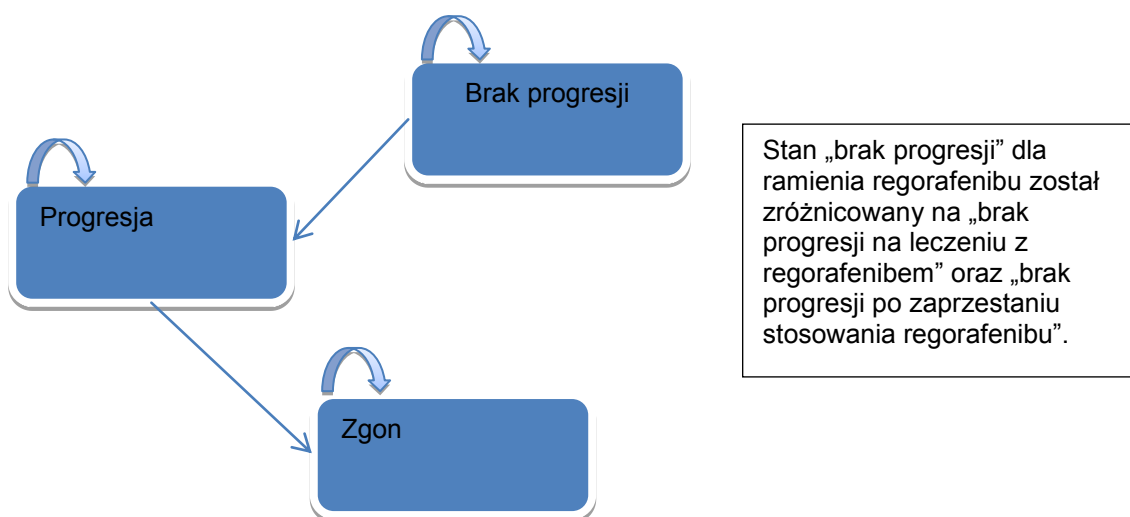
3. Dodatkowo dla ramienia z regorafenibem stan „brak progresji” został zróżnicowany na „brak progresji ze stosowaniem regorafenibu” i „brak progresji bez stosowania regorafenibu” (czyli po zaprzestaniu stosowania leku). W tym celu wprowadzono zmienną PFT(t), tj. odsetek pacjentów bez progresji stosujący regorafenib. Odsetek pacjentów bez progresji i bez stosowania regorafenibu określono jako różnicę między PF(t) a PFT(t). Zaprzestanie leczenia określono na podstawie danych pacjentów z badania GRID, tj. na podstawie czasu do ostatniej ekspozycji na lek. Pacjenci w stanie „brak progresji bez leczenia” mieli przypisane te same wartości użyteczności, jednak nie generowali kosztów nabycia regorafenibu.

Prawdopodobieństwo zgonu w grupie pacjentów w stanie „brak progresji bez leczenia regorafenibem” określono na podstawie przeżycia całkowitego. Pacjenci do stanu „progresja choroby” mogą przejść ze stanu „brak progresji choroby” bez względu czy stosują aktywne leczenie czy nie. Nie zróżnicowano stanu zdrowia „brak progresji” dla ramienia z BSC ze względu na brak aktywnego leczenia w tej grupie pacjentów, które mogło zostać zaprzestane. Progresja u pacjentów leczonych regorafenibem jest równoznaczna z zaprzestaniem leczenia lekiem.

Funkcja $S(t)$ to prawdopodobieństwo przeżycia, natomiast $PF(t)$ to prawdopodobieństwo braku progresji. Funkcje te oszacowano metodą Kaplana-Meiera wykorzystując dane pacjentów z badania randomizowanego regorafenibu GRID.

Do oszacowania $S(t)$ wykorzystano czas do wystąpienia zgonu, natomiast dla $PF(t)$ czas do wystąpienia progresji. Zastosowano parametryczną ekstrapolację danych do określenia $PF(t)$ oraz $S(t)$ w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania GRID.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynali w stanie zdrowia „brak progresji choroby”.



Rycina 1. Struktura modelu (źródło AE wnioskodawcy str. 12)

Wnioskodawca zaznacza, iż w badaniu GRID 11 pacjentów przeszło ze stanu „brak progresji” do stanu „zgon” przed zdiagnozowaniem progresji choroby. Autorzy modelu założyli, że pacjenci ci przeszli do stanu progresji przed zgonem. Takie założenie wynikało z możliwości nie zarejestrowania progresji u pacjentów, u których progresja a następnie zgon nastąpił przed wizytą monitorującą badania.

Autorzy modelu dodatkowo umożliwili przeprowadzenie obliczeń na podstawie przeżycia bez progresji (PFS) zamiast wykorzystywanego w scenariuszu podstawowym czasu do progresji (TTP). W przypadku uwzględnienia PFS zamiast TTP w obliczeniach modelu pacjenci w stanie brak progresji mogą bezpośrednio przejść do stanu zgon (co wpływa na strukturę modelu). W analizie nie przedstawiono jednak wyników z wykorzystaniem tej metody.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z badania GRID, którego wyniki opisano w analizie klinicznej wnioskodawcy. Prawdopodobieństwa przejść między stanami oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania GRID dla czasu do progresji choroby oraz przeżycia całkowitego z wykorzystaniem najlepiej dopasowanego rozkładu, odpowiednio rozkładu logarytmicznie-normalnego oraz rozkładu wykładniczego. W związku z możliwością przechodzenia pacjentów z grupy placebo na leczenie regorafenibem po wystąpieniu progresji choroby zastosowano korektę przeżycia całkowitego w grupie placebo dwoma metodami: metodą IPE (ang. *Iterative Parameter*

Estimation) z zastosowaniem parametrycznego rozkładu Weibulla opisaną w publikacji Branson 2002 oraz metodę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*) z zastosowaniem parametrycznego rozkładu test logrank opisaną w publikacji Robins 1991. Decyzję o wykorzystaniu metody IPE podjęto na podstawie analizy porównującej wyniki zastosowania obu metod, która wykazała iż metoda IPE jest bardziej trafna w szacowaniu prawdziwego efektu, tym samym obarczona jest najmniejszym błędem szacowania. Dodatkowo, jak zaznacza wnioskodawca, wybór metody IPE można uznać za konserwatywny, gdyż krzywa Kaplana-Meiera skorygowana metodą RPSFT wskazywała na większą różnicę w przeżyciu całkowitym między regorafenibem a placebo.

W analizie uwzględniono częstość występowania następujących działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia występujące przynajmniej u 3% pacjentów w jednej z grup badania GRID): nadciśnienia, erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz biegunki.

Użyteczności

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie publikacji oceniających użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia. W analizie wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania GRID. Wartości te zostały opublikowane w publikacji *Poole 2014*.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „progresja choroby” oraz „zgon”	Modelowane w analizie użyteczności kosztów – najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji	Badanie GRID
Użyteczność stanu „brak progresji”	0,767 (błąd standardowy: 0,025)	Poole 2014
Użyteczność stanu „po progresji”	0,647 (błąd standardowy: 0,039)	
Długość cyklu	28 dni	założenie na podstawie projektu wnioskowanego programu lekowego
Wiek kohorty wyjściowej	60 lat	Badanie GRID
Dane kosztowe		
Dawka regorafenibu [mg/dzień]	139,8	Średnia dawka z badania GRID
Koszt opakowania regorafenibu [PLN]	Wariant z RSS: ██████████	Deklaracja wnioskodawcy
	Wariant bez RSS: ██████████	Deklaracja wnioskodawcy
Częstość porad ambulatoryjnych	████████████████████	Opinia eksperta
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu [PLN]	114,40/cykl	NFZ: Kod świadczenia 5.08.07.0000004
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	131,64/cykl	NFZ: Kod świadczenia 5.08.08.0000005
Łączny koszt porady ambulatoryjnej oraz koszt diagnostyki w programie lekowym [PLN]	p. NFZ/p. wspólna: 246,04/cykl	Wycena diagnostyki w istniejącym programie (GIST)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ██████████, tomografia komputerowa (██████████) [PLN]	p. NFZ/p. wspólna: 286,32 /cykl	Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2014 roku., opinia eksperta,

Parametr	Wartość	Źródło
Opieka paliatywna: hospicjum domowe lub stacjonarne [PLN/zdarzenie]	p. NFZ/p. wspólna: 3210,02 PLN/zdarzenie	Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2012, Załącznik 1 do Zarządzenia nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r., Informator o zawartych umowach w 2014 roku
Leczenie działań niepożądanych: nadciśnienie 3. stopnia	p. NFZ: 44,02 PLN/zdarzenie p. wspólna: 75,05 PLN/zdarzenie	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014, opinia eksperta, projekt programu lekowego, Komunikaty DGL o wielkości refundacji w okresie styczeń-grudzień 2013, w okresie od stycznia do maja 2014 i w okresie od stycznia do maja 2013, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.
Leczenie działań niepożądanych: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa 3. stopnia	p. NFZ/p. wspólna: 0 PLN/zdarzenie	Opinia eksperta, badanie GRID, NCCN 2014
Leczenie działań niepożądanych: biegunka 3. stopnia	p. NFZ: 43,99 PLN/zdarzenie p. wspólna: 47,68 PLN/zdarzenie	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014, ChPL Loperamidu, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.)

Ograniczenia według wnioskodawcy

- brak danych dotyczących przeżycia pacjentów stosujących regorafenib lub standardową terapię w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu GRID - konieczność wykonania parametrycznej ekstrapolacji danych,
- w badaniu GRID dopuszczalna była zmiana terapii w grupie placebo na regorafenib po wystąpieniu progresji, co utrudnia oszacowanie wpływu regorafenibu na przeżycie całkowite. Zgodnie z danymi zmiana dotyczyła 85% pacjentów z grupy placebo. Zastosowano metody matematyczne pozwalające na skorygowanie przeżycia całkowitego o efekt przejścia pacjentów na regorafenib.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających porównanie REG z aktualnie refundowanym i stosowanym w Polsce komparatorem, tj. sorafenibem w programie lekowym leczenia chorych na GIST. Szczegółowy opis dowodów naukowych dla porównania REG z SOR przedstawiony został w analizie klinicznej w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy i rozdziale 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	W związku z obecnym finansowaniem sorafenibu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu, analiza ekonomiczna powinna uwzględnić porównanie z tym lekiem. Nie przedstawiono wyczerpującej charakterystyki sorafenibu. Szczegółowy komentarz w rozdziale 3.1.2.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja określona kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W związku z obecnym finansowaniem sorafenibu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu, analiza ekonomiczna powinna uwzględniać porównanie z tym komparatorem. Szczegółowy komentarz w rozdziale 3.1.2
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-użyteczności dla porównania z placebo.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag (w perspektywie wspólnej uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych ponoszone przez pacjenta)
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	Dla porównania REG vs PLC w badaniu GRID nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

? - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w celu ujawnienia ewentualnych błędów poprzez wprowadzenie m.in. wartości zerowych. Ponadto, w celu dokonania walidacji konwergencji, w analizie przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w analizowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono analiz przeprowadzonych na podstawie innych modeli niż model przekazany przez wnioskodawcę. Dodatkowo, przeprowadzono walidację zewnętrzną poprzez skonsultowanie jego skonstruktury z 3 ekspertami (wnioskodawca nie wskazał danych osobowych wszystkich ekspertów).

Agencja przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skrószycie kalkulacyjnym, polegającą na sprawdzeniu:

- zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- poprawności formuł w elektronicznym pliku modelu.

W wyniku weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie, aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności. Pozostałe uwagi do ocenianego modelu przedstawiono poniżej.

Uwzględnienie sorafenibu jako refundowanego komparatora

W związku z obecnym finansowaniem sorafenibu w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu, analiza ekonomiczna powinna uwzględniać porównanie z tym komparatorem. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy, a stosowne obliczenia własne Agencji w rozdziale 4.5.4.

Oparcie założeń dotyczących kosztów na opinii jednego eksperta klinicznego.

Istotnym ograniczeniem oszacowań w analizie jest oparcie założeń kosztowych na opinii jednego eksperta klinicznego.

Uwzględnienie korekty połowy cyklu

W przekazanym przez wnioskodawcę modelu istnieje możliwość wyboru wariantu z uwzględnieniem korekty połowy cyklu i bez. W opisie analizy nie zaznaczono czy uwzględniono korektę połowy cyklu i dla którego wariantu przedstawiono wyniki. Opisane w analizie wyniki pokrywają się z wynikami uzyskanymi w modelu w wariancie dla uwzględnienia korekty połowy cyklu. Należy zaznaczyć, iż jest to podejście konserwatywne, gdyż brak uwzględnienia korekty połowy cyklu powoduje wzrost wskaźnika ICUR.

Ekstrapolacja krzywej OS

Znaczący wpływ na oszacowania ICUR ma przyjęta metoda ekstrapolacji krzywej przeżycia całkowitego. W odnalezionej kanadyjskiej rekomendacji finansowej pCODR 2014, w wyniku obliczeń własnych EGP (ang. *Economic Guidance Panel*) zysk QALY oszacowano na 0,31 – 0,407 QALY. Jest to wartość znacznie niższa od oszacowanej w analizie wnioskodawcy w wariancie podstawowym. Jest ona najprawdopodobniej wynikiem zmian wprowadzonych przez EGP odnośnie założeń modelu dotyczących wyboru rozkładu dla OS. Kanadyjska agencja HTA, również zaznaczyła znaczący wpływ przyjętych założeń dotyczących OS na wyniki ICUR i wskazała rozkład Weibulla jako bardziej odpowiedni do ekstrapolacji danych o przeżyciu całkowitym niż rozkład wykładniczy (uwzględnienie rozkładu Weibulla spowodowało wzrost ICUR z wartości \$104 660/QALY do wartości \$171 436/QALY).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono rozkład Weibulla w analizie wrażliwości – przyjęcie tego rozkładu spowodowało wzrost wartości ICUR o ok. 83%.

W celu walidacji ekstrapolacji OS, wnioskodawca w analizie przedstawił wyniki badania Seddon 2008 (w formie plakatu konferencyjnego), jednakże należy zauważyć, iż badanie to obejmowało pacjentów rozpoczynających leczenie II linii sunitynibem, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii imatynibem, nieuzasadnione zatem wydaje się walidowanie ekstrapolacji krzywych przeżycia dla pacjentów w III linii leczenia za pomocą krzywych przeżycia dla pacjentów w II linii leczenia. Dodatkowo, zbieżność tych krzywych może sugerować znaczne przeszacowanie przyjętych ekstrapolacji OS.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono porównanie badań klinicznych w grupie pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem i sunitynibem, u których zastosowano standardową terapię. W badaniu Reichardt 2012 mediana przeżycia dla grupy stosującej BSC wyniosła 280 dni (ok. 9,3 mies.). W badaniu tym dopuszczono stosowanie u pacjentów w tej grupie imatynibu lub sunitynibu mimo nietolerancji lub oporności na leczenie. Drugim odnalezionym badaniem raportującym informację o przeżyciu dla grupy BSC jest badanie Kang 2013. W badaniu tym mediana przeżycia całkowitego dla grupy BSC wyniosła 7,5 miesiąca, podczas gdy w badaniu GRID nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Zgodnie z oszacowaniami modelu (w scenariuszu podstawowym) mediana przeżycia dla grupy z badania GRID na standardowej terapii wyniosła 15,6 miesiąca. Mediana ta różni się od wartości raportowanych w badaniach Reichardt 2012 i Kang 2013. Wnioskodawca zaznacza, iż jest to spowodowane różnicami w charakterystyce populacji w zakresie stanu sprawności ocenionego w skali ECOG.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty podczas interpretacji wyników analizy ekonomicznej dla porównania REG vs BCS należy uwzględnić niepewność związaną z założeniami dotyczącymi przeżycia całkowitego i wpływ przyjęcia alternatywnych rozkładów na wyniki analizy.

Horyzont czasowy

Mając na uwadze niepewności związane z ekstrapolacją krzywych przeżycia oraz możliwością ich przeszacowania, należy również zaznaczyć, iż wnioskodawca w analizie przyjął znacznie dłuższy horyzont czasowy (40 lat) niż wynikałoby to z przeżycia pacjentów opisanych w dostępnych badaniach.

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ przyjęcia horyzontu 10-letniego ze względu na zgon większości pacjentów obserwowany w tym okresie. Jak zwraca uwagę kanadyjska agencja, z uwagi na dane epidemiologiczne dotyczące przeżycia pacjentów z przerzutowym GIST, przyjęcie horyzontu dłuższego niż 5 lat może nie być wiarygodne. Jednakże, w wyniku przyjęcia 10-letniego horyzontu czasowego w analizie wrażliwości wnioskodawcy wartość wskaźnika ICUR wzrosła względem analizy podstawowej o ok. 3%.

Korekta cross-over

Nieuwzględnienie korekty *cross-over* dla ramienia BSC powoduje znaczący wzrost wartości ICUR. Jednakże, ze względu na nieistotne statystycznie różnice w OS, zasadne wydaje się uwzględnienie korekty *cross-over*. Przedstawienie wyników bez uwzględnienia korekty *cross-over* miało na celu określenie niepewności związanej z metodami korekty.

Przejście pacjentów ze stanu „brak progresji” do stanu „zgon”

Wnioskodawca zaznacza, iż w badaniu GRID 11 pacjentów przeszło ze stanu „brak progresji” do stanu „zgon” przed zdiagnozowaniem progresji choroby. Autorzy modelu założyli, że pacjenci ci przeszli do stanu progresji przed zgonem. Takie założenie wynikało z możliwości nie zarejestrowania progresji u pacjentów, u których progresja a następnie zgon nastąpił przed wizytą monitorującą badania. Przyjęcie takiego założenia może stanowić ograniczenie analizy, jednakże założenie to może prowadzić do zawyżenia wyników efektów zdrowotnych i jednocześnie prowadzić do zawyżenia kosztów.

Użyteczności i zysk QALY

Użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy pochodzą z publikacji *Poole 2014*. Populacja pacjentów z badania GRID, dla których posiadano dane użyteczności przed i po progresji (minimum jeden pomiar po progresji) to 77 pacjentów. Wartości wprowadzone do modelu zostały wyznaczone metodą porównania prób sparowanych (ang. *paired sample comparison*). W publikacji opisano również metodę GLMM (ang. *general linear mixed modeling*). Należy mieć na uwadze, że w metodzie prób sparowanych różnica wyznaczana jest w oparciu o dane przed progresją i po progresji dla tego samego pacjenta, natomiast w metodzie GLMM wykorzystuje się wartości z wszystkich wykonanych pomiarów w różnym czasie dla wszystkich pacjentów. W metodzie prób sparowanych wartości użyteczności dla stanu „brak progresji” wyznaczono na podstawie wyników pierwszego pomiaru po randomizacji (czyli po rozpoczęciu leczenia), w czasie którego pacjent znajdował się w tym stanie zdrowia (wykluczenie pomiaru wykonanego przed randomizacją). W kalkulacji użyteczności stanu zdrowia „po progresji” wykorzystano wyniki pierwszego pomiaru po stwierdzeniu progresji (wykluczało to wykorzystanie danych o użyteczności zebranych w dniu stwierdzenia progresji).

Wybór użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy Agencja uznaje za zasadny.

Compliance oraz dzienna dawka regorafenibu

Z uwagi na to, iż lek Stivarga jest stosowany w postaci tabletek doustnych, istnieje możliwość wystąpienia obniżonego *compliance* u pacjentów stosujących ten lek w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniu GRID zaznaczono, iż w fazie randomizowanej planową dawkę otrzymało 78,0% pacjentów. W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do zjawiska obniżonego *compliance* i jego uwzględnienia w modelu ekonomicznym.

Jednocześnie, w modelu w analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę regorafenibu stosowaną przez pacjentów w randomizowanej fazie badania GRID równą 139,8 mg (dawka określona w ChPL równa jest 160 mg). Dodatkowe uwzględnienie obniżonego *compliance* u pacjentów stosujących regorafenib mogłoby spowodować nadmierne zaniżenie wyników analizy (tj. średnia dawka z badania może już uwzględniać wpływ obniżonego *compliance*).

Uwzględnienie dawki regorafenibu określonej w ChPL oraz projekcie programu lekowego równej 160 mg/dzień przetestowano w analizie wrażliwości – spowodowało to wzrost wartości ICUR o ok. 14% w stosunku do wartości w analizie podstawowej.

Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie wnioskodawcy, wycenę diagnostyki w programie lekowym przyjęto za obecną wycenę diagnostyki w istniejącym programie leczenia GIST. Ponieważ wszystkie leki finansowane są w ramach jednego programu lekowego, można przypuszczać, iż koszty diagnostyki dla regorafenibu będą takie same.

Częstość monitorowania bezpieczeństwa leczenia regorafenibem określono na przed rozpoczęciem każdego cyklu, tj. co 4 tyg., natomiast dla imatynibu i sunitynibu czas ten wynosi nie rzadziej niż raz na 4-6 tyg., a dla sorafenibu pierwsze badanie należy wykonać po 6-8 tyg., a następne nie rzadziej niż raz na 12 tyg. Należy więc zauważyć, iż badania monitorujące będą wykonywane najczęściej u pacjentów stosujących regorafenib, jednakże zakres badań wykonywanych w ramach ryczałtu monitorowania w programie lekowym dla poszczególnych leków jest spójny. Z tego względu założenie wnioskodawcy można uznać za zasadne.

Z uwagi na, to iż właściwym komparatorem finansowanym w Polsce dla regorafenibu jest sorafenib, powyższe uwagi dotyczące porównania REG vs BSC nie zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji. W obliczeniach własnych Agencji przedstawiono natomiast wyniki porównania regorafenibu z sorafenibem.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania REG vs BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	REG	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	1,704	1,068

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania REG vs BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	REG	BSC	REG	BSC
Z uwzględnieniem RSS				
Koszt regorafenibu	■	■	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■
Koszt monitorowania	■	■	■	■
Koszt opieki paliatywnej na koniec życia	■	■	■	■
Koszty łączne	■	■	■	■
Bez uwzględnienia RSS				
Koszt regorafenibu	■	■	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■
Koszt monitorowania	■	■	■	■
Koszt opieki paliatywnej na koniec życia	■	■	■	■
Koszty łączne	■	■	■	■

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania REG vs BSC w horyzoncie dożywnym

Parametr	REG vs BSC	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,637	QALYG: 0,637
Z uwzględnieniem RSS		
Różnica kosztów [PLN]	██████████	██████████
ICUR [PLN/QALYG]	██████████	██████████
Bez uwzględnienia RSS		
Różnica kosztów [PLN]	117 258,03	117 272,51
ICUR [PLN/QALYG]	184 159,01	184 181,77

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł ██████████ PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł 184 159 PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz 184 182 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Wszystkie wskaźniki ICUR są wyższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALYG próg opłacalności, a tym samym terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariantcie z oraz bez uwzględnienia RSS oraz progu opłacalności wynoszącego obecnie 119 577 PLN (aktualizacja obliczeń względem nowego progu opłacalności została przekazana wraz z uzupełnieniami do wymagań minimalnych):

- w perspektywie NFZ: 9 220,56 PLN;
- w perspektywie wspólnej: 9 218,74 PLN.

Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny wynoszącej: ██████████.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości następujących parametrów przyjętych w analizie podstawowej:

- stopy dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- uwzględnienia rozkładu Weibulla dla przeżycia całkowitego,
- 10-letniego horyzontu czasowego,
- dawki regorafenibu zgodnej z ChPL.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania REG vs BSC

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Wariant z uwzględnieniem RSS			Wariant bez uwzględnieniem RSS		
		ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana* ICUR[%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
Perspektywa NFZ							
Wyniki analizy podstawowej	-		-	9220,56	184 159,01	-	9220,56
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/5%		4,9%	8775,72	193 171,54	4,9%	8775,72
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	0%/0%		-8,4%	10086,87	168 429,52	-8,5%	10086,87
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/0%		-11,4%	10451,82	163 096,92	-11,4%	10451,82
Rozkład dla przeżycia całkowitego	We bulla		82,3%	5024,96	336 499,94	82,7%	5024,96
Horyzont analizy	10 lat		3,4%	8907,57	190 548,96	3,5%	8907,57
Dawkowanie regorafenibu	160 mg dziennie		14,1%	8055,89	210 214,44	14,1%	8055,89
Perspektywa wspólna							
Wyniki analizy podstawowej	-		-	9218,74	184 181,77	-	9218,74
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/5%		4,9%	8773,91	193 195,41	4,9%	8773,91
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	0%/0%		-8,4%	10084,96	168 451,32	-8,5%	10084,96
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych	5%/0%		-11,4%	10450,01	163 117,08	-11,4%	10450,01
Rozkład dla przeżycia całkowitego	We bulla		82,3%	5023,44	336 535,45	82,7%	5023,44
Horyzont analizy	10 lat		3,4%	8905,78	190 572,29	3,5%	8905,78
Dawkowanie regorafenibu	160 mg dziennie		14,1%	8054,30	210 237,20	14,1%	8054,30

*obliczenia własne Agencji

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę, przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie efektywności kosztowej REG vs BSC. Największa zmiana wartości ICUR, tj. wzrost o 82-83% nastąpiła w przypadku przyjęcia rozkładu Weibulla dla przeżycia całkowitego. Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów powodowało zmianę ICUR wahającą się pomiędzy -11,4% do +14,1%.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na niespełnienie wymagań minimalnych analiz przedstawionych przez wnioskodawcę pod względem porównania z odpowiednim, refundowanym w danym wskazaniu komparatorem, Agencja w analizie ekonomicznej przeprowadziła obliczenia własne, względem właściwego refundowanego komparatora dla regorafenibu, tj. względem sorafenibu.

W związku z nieodnalezieniem badań klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednie oraz przeprowadzenie porównania pośredniego REG z aktywnym komparatorem, tj. SOR, w AKL przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych badań jednoramiennych o niższej jakości. Należy zaznaczyć, że wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności porównywanych leków, jest znacznie ograniczone.

W tabeli poniżej umieszczono wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania REG vs SOR w populacji chorych na GIST. Wyniki tej analizy wyznaczone zostały w oparciu o wyżej opisane badania jednoramienne dla REG i SOR, odpowiednio George 2012 i Park 2012. Dane kosztowe wyznaczone z uwzględnieniem dawkowania leków zgodnie z ChPL oraz programem lekowym (REG: 160 mg/dzień w 4-tygodniowych cyklach, w tym jeden tydzień bez przyjmowania leku; SOR: 800 mg/dziennie) oraz mediany czasu stosowania tych leków w badaniach. Cenę sorafenibu zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r., a także obliczono efektywną cenę ponoszoną przez płatnika za ten lek, wyznaczoną w oparciu o sprawozdania NFZ w zakresie kosztów refundacji substancji czynnych (dla uproszczenia przyjęto wspólną nomenklaturę – RSS).

Koszty przedstawiono w wariancie dziennym, miesięcznym oraz jako całkowity koszt terapii wyznaczony w oparciu o medianę czasu stosowania leków w porównywanych badaniach (odpowiednio mediana 5,7 miesiąca stosowania SOR i mediana 8 cykli stosowania REG). Zastosowano przy tym podejście konserwatywne (czas stosowania REG w badaniu George 2012 był dłuższy niż w badaniu RCT GRID, odpowiednio mediana 8 i 5,7 cykli), mając na uwadze, że czas stosowania regorafenibu może być w rzeczywistości krótszy (zgodnie z opinią eksperta przedstawiona w analizie wnioskodawcy wyniesie 6 miesięcy tj. ok. 6,5 cykli 28-dniowych).

Dla uproszczenia obliczeń nie brano pod uwagę innych kategorii kosztów (w tym kosztów kwalifikacji i monitorowania pacjentów w programie lekowym). Wyniki przedstawione w tabeli dotyczą wydatków płatnika publicznego.

Tabela 28. Analiza kosztów-konsekwencji

Kategoria	REG	SOR
Analiza konsekwencji zdrowotnych*		
PR częściowa odpowiedź na leczenie, n/N	4/33 (12,1%)	4/31 (12,9%)
Korzyść kliniczna w okresie obserwacji (CR/PR+SD), n/N	26/33 (78,8%)	65%
Mediana PFS (95% CI), miesiące	10,0 (8,3 – 14,9)	4,9 (1,3 – 8,5)
Mediana OS (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto mediany	9,7 (7,2 – 12,2)
Zespół ręka-stopa [^] , n/N	8/33 (24%)	5/31 (16%)
Biegunka [^] , n/N	2/33 (6%)	1/31 (3%)
Wysypka [^] , n/N	3/33 (9%)	1/31 (3%)
Nadciśnienie [^] , n/N	12/33 (36%)	2/31 (6%)
Zmęczenie [^] , n/N	2/33 (6%)	2/31 (6%)
Analiza konsekwencji kosztowych		
Koszt leku za mg, PLN	Bez RSS	0,7341

Kategoria		REG	SOR
	Z RSS		0,3977
Koszt dziennej terapii, PLN	Bez RSS		587,25
	Z RSS		318,19
Koszt miesięcznej terapii (28 dniowej), PLN	Bez RSS		16 443,00
	Z RSS		8 909,46
Całkowity koszt terapii z uwzględnieniem mediany czasu leczenia określonej na podstawie badań jednoramiennych, PLN	Bez RSS		101 884,20
	Z RSS		55 204,81

*uwzględniono wspólne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach jednoramiennych

^uwzględnione działania niepożądane występowały w stopniu 3 i/lub 4

Zgodnie z wymaganiami ustawy o refundacji leków, w kalkulacjach wynikających z art. 13 ust. 3 należy wyznaczyć cenę leku skalkulowaną w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją był nie wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas refundowanej w tym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt opakowania leku Stivarga stanowiący cenę progową zbytu netto, wyznaczoną względem kosztu sorafenibu w 3 wariantach obliczeń: kosztów dziennych, miesięcznych oraz w całym okresie terapii. Wyniki przedstawiono w podziale na wariant z RSS i bez RSS, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku wariant RSS dotyczy wyłącznie kosztów SOR, ponieważ wyznaczona cena progowa nie bierze pod uwagę propozycji RSS dla wnioskowanego leku, tylko wskazują ją jako powinna być maksymalna cena tego leku, przy której jego koszt stosowania nie będzie większy niż koszt stosowania komparatora.

Tabela 29. Ceny progowe leku Stivarga względem sorafenibu

Wariant obliczeń		Cena Progowa REG
Koszt dziennej terapii, PLN	Bez RSS	10 875,00
	Z RSS	5 892,50
Koszt miesięcznej terapii (28 dniowej), PLN	Bez RSS	14 500,00
	Z RSS	7 856,66
Całkowity koszt terapii z uwzględnieniem mediany czasu leczenia określonej na podstawie badań jednoramiennych, PLN	Bez RSS	11 230,62
	Z RSS	6 085,19

Cena progowa wnioskowanego do objęcia refundacją leku Stivarga wyznaczona w obliczeniach Agencji względem refundowanego obecnie komparatora (tj. sorafenibu) wyniosła, w zależności od wariantu obliczeń (czasu stosowania leczenia) od ok. 5 900 PLN do ok. 14 500 PLN odpowiednio dla wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia efektywnej ceny sorafenibu (RSS). Należy przy tym zaznaczyć, że względem wnioskowanej ceny zbytu netto, wyznaczone ceny progowe są

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena użyteczności kosztowej refundacji regorafenibu (Stivarga) w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywočním, tj. 40-letnim w perspektywa płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. W wariancie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł [redacted] PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł 184 159 PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz 184 182 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Wszystkie wskaźniki ICUR są wyższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALYG próg opłacalności, a tym samym terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariancie z oraz bez uwzględnienia RSS wynoszą w perspektywie NFZ: 9 220,56 PLN oraz perspektywie wspólnej: 9 218,74 PLN. Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny leku Stivarga.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie braku efektywności kosztowej REG vs BSC. Największa zmiana wartości ICUR, tj. wzrost o 82-83% nastąpił w przypadku przyjęcia rozkładu Weibulla dla przeżycia całkowitego. Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów powodowało zmianę ICUR wahającą się pomiędzy -11,4% do +14,1%.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak przedstawienia porównania z obecnie finansowanym komparatorem, tj. sorafenibem;
- wykorzystania ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania GRID oraz przyjętych założeń dotyczących ekstrapolacji i długości horyzontu czasowego analizy,
- oparcie założeń kosztowych na opinii jednego eksperta klinicznego.

Z uwagi na, to iż właściwym komparatorem finansowanym w Polsce dla regorafenibu jest sorafenib, powyższe uwagi dotyczące porównania REG vs BSC nie zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji. W obliczeniach własnych Agencji przedstawiono natomiast wyniki porównania regorafenibu z sorafenibem.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków i nieprzedstawienie przez wnioskodawcę obliczeń określonych w wymaganiach minimalnych, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne.

Cena progowa wnioskowanego do objęcia refundacją leku Stivarga wyznaczona w obliczeniach Agencji względem refundowanego obecnie komparatora (tj. sorafenibu) wyniosła, w zależności od wariantu obliczeń (czasu stosowania leczenia) od ok. 5 900 PLN do ok. 14 500 PLN odpowiednio dla wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia efektywnej ceny sorafenibu (RSS). Należy przy tym zaznaczyć, że względem wnioskowanej ceny zbytu netto, wyznaczone ceny progowe są [redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego skierowanego do pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby dorosłych pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem w ramach obowiązującego na dzień opracowania analizy programu lekowego leczenia GIST wynoszącej od 515 w 2009 r. do 707 w 2013 r. Wartości te ekstrapolowano na kolejne lata do wartości ok. 760 pacjentów w 2014 r. do ok. 916 pacjentów w 2017 r. Według wyników ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę u jednego eksperta klinicznego, odsetek pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem w ramach programu lekowego wynosi odpowiednio [redacted], natomiast odsetek pacjentów leczonych sunitynibem kwalifikujących się do leczenia regorafenibem wynosi [redacted]. Na podstawie powyższych założeń wnioskodawca oszacował, iż liczba pacjentów kwalifikujących się na dzień opracowania analiz do leczenia regorafenibem wynosi 64, a w kolejnych latach od 69 chorych w 2014 r. do 83 chorych w 2017 r.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ

Horyzont czasowy

2 lata (okres 01.05.2015 r. do 30.04.2017 r.)

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Stivarga i brak zmian w programie lekowym w leczeniu GIST,
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Stivarga uzyska refundację w ramach poszerzonego programu lekowego w leczeniu GIST.

Oszacowania w wariantach minimalnym i maksymalnym oparte były na przyjęciu alternatywnych długości średniego czasu terapii regorafenibem (opis poniżej).

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- nabycia regorafenibu,
- pozostałych leków,
- pozalekowe koszty leczenia GIST, w tym koszt porad ambulatoryjnych oraz koszt diagnostyki w programie lekowym.

Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej, w związku z tym, iż regorafenib jest w chwili obecnej jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu zaawansowanej postraci GIST u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linią imatynibem oraz II linią sunitynibem.

Koszty nabycia regorafenibu zostały oszacowane na podstawie ceny zbytu netto za opakowanie preparatu Stivarga zadeklarowanej przez wnioskodawcę w wariantach z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W związku z założeniem, iż realna dawka stosowana przez pacjentów może nie osiągać dawki opisanej w ChPL i programie lekowym, w analizie przyjęto średnią dawkę regorafenibu z badania GRID, tj. 139,8 mg, która według wnioskodawcy będzie najlepiej odzwierciedlać zużycie tego leku w praktyce klinicznej.

W wariantach podstawowym jako czas leczenia regorafenibem przyjęto okres [redacted] wskazany przez eksperta klinicznego w badaniu ankietowym, natomiast w wariantach minimalnym, jako czas leczenia przyjęto

okres 4,8 mies. (mediana PFS podczas leczenia regorafenibem w badaniu GRID), a w wariancie maksymalnym okres 7,15 mies. (III kwartył czasu leczenia regorafenibem w badaniu GRID).

Jako koszty pozostałych leków w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia imatynibem oraz sunitynibem w ramach I i II linii leczenia zaawansowanego GIST. Na dzień zakończenia prac nad analizą sorafenib był finansowany w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej. Biorąc pod uwagę trudności w oszacowaniu liczby pacjentów stosujących sorafenib w ramach chemioterapii niestandardowej oraz brak rejestracji tego leku we wnioskowanym wskazaniu, w analizie wnioskodawcy pominięto koszt leczenia chorych na GIST tym lekiem.

W analizie wnioskodawcy założono, iż częstość porad ambulatoryjnych u pacjentów leczonych regorafenibem będzie podobna, jak u pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem i będzie wynosiła średnio porady na miesiąc. Założono również, iż wycena diagnostyki w programie lekowym dla regorafenibu będzie podobna do kosztów w obecnym programie lekowym dla imatynibu i sunitynibu ze względu na tę samą jednostkę chorobową.

W analizie wnioskodawcy zaniechano szacowania kosztów po zakończeniu udziału w programie lekowym (tj. pominięto koszt najlepszej dostępnej terapii – BSC) ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie populacji pacjentów, którzy w danym roku stosują BSC. Dodatkowo, wnioskodawca zaznaczył, iż wprowadzenie regorafenibu spowoduje wzrost kosztów programu lekowego poprzez wydłużenie czasu przebywania w programie, a przez to przesunięcie czasu wystąpienia konieczności stosowania BSC. Tym samym, koszt BSC nie zostanie zmniejszony a co najwyżej przesunięty w czasie.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wymienił następujące ograniczenia analizy:

- niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej opartych na opinii jednego eksperta klinicznego, wnioskodawca zaznacza jednakże, iż takie podejście było uzasadnione w kontekście braku opublikowanych danych źródłowych;
- w analizie pominięto koszt leczenia sorafenibem, który na dzień zakończenia prac nad analizą wynikał z finansowania tego leku w ramach chemioterapii niestandardowej – wnioskodawca zaznacza, iż przyjęte postępowanie można uznać za konserwatywne, gdyż prawdopodobnie pacjenci, którzy przyjmowaliby chemioterapię niestandardową sorafenibem (a kwalifikowaliby się do leczenia regorafenibem) po wprowadzeniu regorafenibu do refundacji zamiast chemioterapii niestandardowej sorafenibem otrzymaliby leczenie regorafenibem;
- zaniechanie szacowania kosztów po zakończeniu udziału w programie lekowym (koszt najlepszej dostępnej terapii – BSC).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych wnioskodawca został poinformowany, iż zgodnie z obowiązującym programem lekowym ogłoszonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r., w III linii leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) finansowany jest sorafenib (lek Nexavar, którego podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer). Jak zauważono w analizie wpływu na budżet, sorafenib w nowotworach GIST był już wcześniej refundowany w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej, a ponadto uzyskał

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r w tym wskazaniu. Wnioskodawca, w uzupełnieniach do wymagań minimalnych nie uwzględnił kosztów leczenia sorafenibem. W związku z tym Agencja w obliczeniach własnych uwzględniła te koszty.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie uwzględniono zmian obecnie finansowanego we wnioskowanym wskazaniu sorafenibu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zamieszczono opis danych przekazanych przez NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany w programie lekowym bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	W analizie wnioskodawcy pominięto koszty sorafenibu w obecnie finansowanym programie lekowym leczenia III linii GIST
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Analiza zawiera propozycję RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

Wielkość populacji docelowej

Agencja przeprowadziła weryfikację oszacowań populacji docelowej przedstawionych przez wnioskodawcę (szczegółowy opis w rozdziale 5.3.1. *Wyniki analizy wnioskodawcy*). W związku z przedstawionymi oszacowaniami eksperta Agencji na poziomie 30 nowych pacjentów rocznie, Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające tę populację. Należy zaznaczyć, iż uwzględniona wielkość populacji jest niższa od populacji przyjętej przez wnioskodawcę.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji, Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

Uwzględnienie kosztów sorafenibu

W związku z obecnym finansowaniem sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego i nieuwzględnieniem tych kosztów w analizie wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Szczegółowy komentarz dotyczący uwzględnienia sorafenibu jako komparatora zamieszczono w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronie 26.

Oparcie założeń na opinii jednego eksperta klinicznego

Oparcie założeń dotyczących wielkości populacji oraz oszacowania kosztów na opinii jednego eksperta klinicznego może stanowić wzrost niepewności wyników analizy wpływu na budżet.

Dawkowanie regorafenibu

W analizie wnioskodawcy przyjęto średnią dzienną dawkę regorafenibu z badania GRID, tj. 139,8 mg, która według wnioskodawcy będzie najlepiej odzwierciedlać zużycie tego leku w praktyce klinicznej. Dawkowanie określone w ChPL oraz projekcie wnioskowanego programu lekowego zakłada stosowanie dawki 160 mg/dzień. Wpływ uwzględnionej dawki REG na analizy Agencja przetestowała w ramach obliczeń własnych.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet**5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy**

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i wersją elektroniczną.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
	obecnie	I rok (V 2015 – IV 2016)	II rok (V 2016 – IV 2017)
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	3 564 (w tym 64 pacjentów z GIST i 3 500 pacjentów z mCRC)		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	64	75	80
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	j.w. populacja wskazana we wniosku		

mCRC – przerzutowy rak

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] „obecnie w Polsce obowiązujący program lekowy leczenia chorych na zaawansowane nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego obejmuje terapię sorafenibem w III linii. Dotyczy to około **30 nowych pacjentów rocznie**. Program lekowy z regorafenibem (przyp. analityka, najprawdopodobniej błąd pisarski – dotyczy programu lekowego dla sorafenibu) **powinien być zastąpiony programem lekowym z regorafenibem, gdyż regorafenib jest lekiem o wysokiej skuteczności w GIST co jest poparte danymi z badania randomizowanego III fazy.**”

Oszacowanie wielkości populacji docelowej wg [REDAKTOWANE] „Rocznie na rozsiany/nieoperacyjny GIST zachoruje około 15 osób na mln mieszkańców (dane na podstawie rejestrów skandynawskich). W przeliczeniu na populację polską szacunkowo choroba może być noworozpoznana u ponad 600 osób/rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców). Zatem przyjmując wskaźnik zachorowalności w populacji amerykańskiej można się spodziewać 150–190 nowych przypadków na uogólnione GIST rocznie w Polsce, porównywalne dane pozyskujemy z Rejestru Klinicznego GIST, czyli około 120 nowych przypadków rocznie. Dlatego też szacunkowa liczba osób w Polsce, która mogłaby być zakwalifikowana do leczenia III linii regorafenibem to około **20-30 nowych chorych rocznie** (w oparciu o dane dotyczące zastosowania sunitynibu u chorych na GIST w Polsce).”

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie danych przekazanych przez NFZ pismem z dnia 25 lutego 2015 r. znak DGL.036.26.2015 W.06352.ALA. Dane te dotyczą liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48 leczonych poszczególnymi substancjami w programach lekowych oraz wartości refundacji tych substancji czynnych.

Tabela 32. Dane przekazane przez NFZ – refundacja poszczególnych substancji czynnych stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48

Rok	2010		2011		2012*		2013		2014 (dane wstępne)	
Kategoria kosztów	Liczba pacjentów	Wartość jednostek [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość jednostek [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość jednostek [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość jednostek [PLN]	Liczba pacjentów	Wartość jednostek [PLN]
Imatinib – I linia										
Imatinib w ramach programu terapeutycznego	404	41 139 252,00	401	41 119 846,34	346	20 301 244,35	nd	nd	nd	nd
Imatinib w ramach programu lekowego	nd	nd	nd	nd	376	27 228 442,59	577	73 962 245,45	607	93 612 173,37
Imatinib STAT**	82	0,00	74	0,00	51	0,00	-	-	-	-
Imatinib łącznie	486	41 139 252,00	475	41 119 846,34	376*	27 228 442,59	577	73 962 245,45	607	93 612 173,37
Sunitynib – II linia										
Sunitynib w ramach programu terapeutycznego	61	3 540 172,39	73	5 012 270,10	57	2 563 133,04	nd	nd	nd	nd
Sunitynib w ramach programu lekowego	nd	nd	nd	nd	54	3 600 835,91	87	6 354 442,76	90	7 048 882,26
Sunitynib łącznie	61	3 540 172,39	73	5 012 270,10	54*	3 600 835,91	87	6 354 442,76	90	7 048 882,26
Sorafenib – III linia										
Sorafenibum w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	-	-	14	26 638,08***
Inne										
Chemioterapia niestandardowa	462	21 753 783,64	267	20 711 676,43	283	18 220 960,15	92	5 886 122,62	79	5 427 070,42

*W roku 2012 weszła w życie Ustawa o refundacji ustanawiająca programy lekowego w miejsce programów terapeutyczny, program lekowe dla imatinibu w I linii leczenia oraz sunitynibu w II linii leczenia weszły w życie z Obwieszczeniem z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. Z tego względu I połowa roku 2012 przedstawia wydatki na wymienione leki w ramach programów terapeutycznych, natomiast II połowa 2012 roku w ramach programu lekowego. Jako bardziej aktualne wyniki w analizie trendu w populacji pacjentów przyjęto dane dla II połowy 2012 r. dotyczące programów lekowym realizowanych na podstawie obecnego ustawodawstwa.

**STAT: najprawdopodobniej, liczba pacjentów oznaczona dopiskiem STAT oznacza pacjentów, którzy otrzymywali leki w ramach darowizny, liczba tych pacjentów została zsumowana z liczbą pacjentów otrzymujących lek w ramach programu terapeutycznego

***program lekowy dla sorafenibu wszedł w życie z Obwieszczeniem z dnia 22 października 2014 r., był zatem finansowany w okresie listopad-grudzień

Komemntarz Agencji dotyczący oszacowania populacji docelowej:

Zgodnie z oszacowaniami eksperta otrzymanymi przez Agencję, do terapii regorafenibem we wnioskowanym wskazaniu będzie kwalifikowało się **20-30 nowych chorych rocznie**. Ekspert zaznacza także, iż obecnie finansowany program lekowy dla sorafenibu w III linii GIST powinien być zastąpiony programem lekowym z regorafenibem. Biorąc powyższe pod uwagę należy jednakże zwrócić uwagę, że:

1. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego regorafenib może być finansowany u pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu imatynibem oraz sunitynibem. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w ramach programu lekowego w 2014 r. sunitynibem leczonych było 90 pacjentów. Zakładając konserwatywnie, że wszyscy pacjenci z tej grupy przeżyli i wystąpiła u nich progresja choroby, docelowa populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w III linii maksymalnie wyniesie **90 pacjentów**;
2. Zgodnie z opinią eksperta można zakładać, iż regorafenib przejmie udziały obecnie finansowanego w III linii sorafenibu. W ramach obowiązującego od 1 listopada 2014 r. programu lekowego dla sorafenibu w III linii leczenia GIST, zgodnie z danymi NFZ leczonych było 14 pacjentów. Z uwagi na to, iż program obowiązywał tylko przez dwa miesiące 2014 r., nie można na podstawie przekazanych danych wnioskować o rocznej populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia SOR. Przed wejściem w życie programu lekowego, SOR był finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Wg danych przekazanych przez NFZ, w 2013 r. w ramach chemioterapii niestandardowej leczonych było 92 pacjentów. Należy zaznaczyć, iż populacja ta może być zawyżona, ponieważ w ramach chemioterapii niestandardowej mogły być stosowane również leki inne niż sorafenib.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oszacowania populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę, tj. 75-80 pacjentów w kolejnych 2 latach analizy mogą być uznane za zasadne. W świetle danych dotyczących liczby pacjentów leczonych sunitynibem w ramach II linii, założenia wnioskodawcy odnośnie wielkość populacji docelowej są konserwatywne.

Dodatkowe oszacowania wyników analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem populacji oszacowanej przez eksperta Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. *Obliczenia własne Agencji*.

Ponadto, Agencja zwróciła uwagę, iż liczba pacjentów stosująca imatynib i sunitynib oszacowana przez wnioskodawcę jest wyższa od raportowanej przez NFZ, jednakże koszty imatynibu i sunitynibu są kosztami nieróżniącymi, więc liczebność tych pacjentów nie wpływa na wyniki inkrementalne wydatków płatnika.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszach istniejącym i nowym.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Obecnie (V 2014 - IV 2015)	I rok (V 2015 – IV 2016)	II rok(V 2016 – IV 2017)
Koszt regorafenibu	0	0	0
Koszt imatynibu	95 844 112	102 168 016	108 574 050
Koszt sunitynibu	15 306 933	16 316 902	17 339 987
Koszty leków w programie GIST łącznie	111 151 045	118 484 918	125 914 037
Koszt porad ambulatoryjnych			
Koszt diagnostyki w programie			
Pozalekowe koszty programu GIST łącznie			
ŁĄCZNIE			

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Koszt regorafenibu				
Koszt imatynibu	102 168 016	108 574 050	102 168 016	108 574 050

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Koszt sunitynibu	16 316 902	17 339 987	16 316 902	17 339 987
Koszty leków w programie GIST łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty programu GIST łącznie				
ŁĄCZNIE				

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Koszt regorafenibu				
Koszt imatynibu	0	0	0	0
Koszt sunitynibu	0	0	0	0
Koszty leków w programie GIST łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty programu GIST łącznie				
ŁĄCZNIE			7 107 904	7 553 577

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. PLN w I roku do ok. PLN w II roku refundacji. W wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 7,1 mln PLN w I roku refundacji do ok. 7,6 mln PLN w II roku refundacji.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów		Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
		I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Wariant minimalny	Koszt regorafenibu				
	Koszt imatynibu	0	0	0	0
	Koszt sunitynibu	0	0	0	0
	Koszty leków w programie GIST łącznie				
	Koszt porad ambulatoryjnych				
	Koszt diagnostyki w programie				
	Pozalekowe koszty programu GIST łącznie				
	ŁĄCZNIE			5 686 323	6 042 861
Wariant maksymalny	Koszt regorafenibu				
	Koszt imatynibu	0	0	0	0
	Koszt sunitynibu	0	0	0	0
	Koszty leków w programie GIST łącznie				

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszt porad ambulatoryjnych	■	■	■	■
Koszt diagnostyki w programie	■	■	■	■
Pozalekowe koszty programu GIST łącznie	■	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	8 470 253	9 001 346

W minimalnym wariantcie wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. ■ PLN w I roku refundacji do ok. ■ PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 5,7 mln PLN w I roku refundacji do ok. 6,0 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. ■ PLN w I roku refundacji do ok. ■ PLN w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 8,5 mln PLN w I roku refundacji do ok. 9,0 mln PLN w II roku refundacji.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku uwagami i komentarzami Agencji dotyczącymi:

- kosztów sorafenibu, jako leku obecnie finansowanego we wnioskowanym wskazaniu,
- oszacowań eksperta odnośnie populacji docelowej na poziomie 30 nowych pacjentów rocznie (należy zaznaczyć, iż jest to podejście niekonserwatywne, gdyż uwzględniona wilekość populacji jest niższa od populacji uwzględnionej przez wnioskodawcę),
- dawkowania leku określonego w ChPL oraz projekcie wnioskowanego programu lekowego 160 mg/dzień,

Agencja przeprowadziła oszacowania własne w uwzględnieniu powyższych danych.

Koszty leczenia sorafenibem określono w oparciu o cenę zamieszczoną w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 20 lutego 2015 r. oraz cenę efektywną dla NFZ (cena z RSS) wyznaczoną w oparciu o komunikaty DGL. W obliczeniach uwzględniono dawkowanie określone w programie lekowym (lek ten nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu) równą 800 mg/dzień. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowane założenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów sorafenibu.

Tabela 37. Założenia uwzględnione w oszacowaniu kosztów sorafenibu

Założenie	Wartość	Źródło
Dzienna dawka	800 mg	Program lekowy leczenia GIST
Koszt dziennej dawki bez RSS	587,25 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r.
Koszt dziennej dawki sorafenibu z RSS	318,19 PLN	Komunikat DGL za okres styczeń – listopad 2014 r. (najbardziej aktualne dane na dzień zakończenia raportu Agencji) http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951
Czas stosowania leczenia	5,7 msc.	Na podstawie mediany czasu stosowania sorafenibu z badania Park 2012

Pozostałe parametry dla sorafenibu przyjęto w obliczeniach za założeniami wnioskodawcy, tj.

- częstość porad ambulatoryjnych u pacjentów leczonych sorafenibem będzie podobna, jak u pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem i będzie wynosiła średnio ■ porady na miesiąc,
- wycena diagnostyki w programie lekowym dla sorafenibu jest równa kosztom w obecnym programie lekowym leczenia GIST.

Zgodnie z opinią eksperta Agencji założono także, iż regorafenib w 100% przejmie udział od sorafenibu.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wyznaczone w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej z uwzględnieniem w scenariuszu istniejącym refundacji SOR w następujących wariantach

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

- w całej populacji pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia GIST oszacowanej przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym (tj. 74-78 pacjentów),
- w populacji 30 nowych pacjentów rocznie,
- w populacji 30 nowych pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu zgodnej z ChPL 160 mg/dzień.

W poniższej tabeli nie przedstawiono kosztów inkrementalnych dla imatynibu i sunitynibu, gdyż są to koszty nieróżniące i wynoszą 0 PLN w każdym wariantcie.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu <u>bez</u> RSS w populacji pacjentów oszacowanej przez wnioskodawcę				
Koszt regorafenibu				
Koszt sorafenibu				
Koszty łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty łącznie				
ŁĄCZNIE			-659 031	-701 235
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu <u>z</u> RSS w populacji pacjentów oszacowanej przez wnioskodawcę				
Koszt regorafenibu				
Koszt sorafenibu				
Koszty leków łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe łącznie				
ŁĄCZNIE			2 781 864	2 960 013
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu <u>bez</u> RSS w populacji 30 pacjentów rocznie				
Koszt regorafenibu				
Koszt sorafenibu				
Koszty leków łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe łącznie				
ŁĄCZNIE			-268 214	-268 214
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu <u>z</u> RSS w populacji 30 pacjentów rocznie				
Koszt regorafenibu				
Koszt sorafenibu				
Koszty leków łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty łącznie				
ŁĄCZNIE			1 132 168	1 132 168
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu <u>bez</u> RSS w populacji 30 pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu z ChPL				

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)	I rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	II rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Koszt regorafenibu				
Koszt sunitynibu				
Koszty łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty łącznie				
ŁĄCZNIE			134 341	134 341
Wariant z uwzględnieniem kosztów sorafenibu z RSS w populacji 30 pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu z ChPL				
Koszt regorafenibu				
Koszt sunitynibu				
Koszty łącznie				
Koszt porad ambulatoryjnych				
Koszt diagnostyki w programie				
Pozalekowe koszty łącznie				
ŁĄCZNIE			1 534 723	1 534 723

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących:

- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji pacjentów oszacowanej przez wnioskodawcę (tj. 74-78 pacjentów) wykazano:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,66-0,70 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 2,78 - 2,96 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie wykazano:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,27 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,1 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu 160 mg/dzień:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w [redacted] dla wariantu z RSS dla REG oraz dodatkowe wydatki płatnika w wysokości 0,13 mln PLN dla wariantu bez RSS dla REG;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,53 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego skierowanego do pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Uwzględniono kwalifikację leku Stivarga do nowej grupy limitowej oraz przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres 01.05.2015 r. do 30.04.2017 r.).

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych NFZ dotyczących liczby dorosłych pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem w ramach obowiązującego na dzień opracowania analizy programu lekowego leczenia GIST oraz opinii eksperta klinicznego.

Liczebność populacji oszacowano na poziomie ok. 75-80 chorych rocznie. Warianty minimalny i maksymalny różnicowane były czasem trwania leczenia regorafenibem.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Stivarga i brak zmian w programie lekowym w leczeniu GIST oraz nowy – zakładający, że lek Stivarga uzyska refundację w ramach poszerzonego programu lekowego w leczeniu GIST. W analizie uwzględnione zostały koszty nabycia regorafenibu, koszty nabycia pozostałych leków imatynibu oraz sunitynibu oraz pozalekowe koszty leczenia GIST. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów obecnie finansowanego sorafenibu w ramach programu lekowego leczenia III linii GIST.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku refundacji. W wariantie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie podstawowym od ok. 7,1 mln PLN w I roku refundacji do ok. 7,6 mln PLN w II roku refundacji.

W minimalnym wariantie wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] w I roku refundacji do ok. [redacted] w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie minimalnym od ok. 5,7 mln PLN w I roku refundacji do ok. 6,0 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] w I roku refundacji do ok. [redacted] w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantie maksymalnym od ok. 8,5 mln PLN w I roku refundacji do ok. 9,0 mln PLN w II roku refundacji.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy wskazanymi przez Agencję były:

- nieuwzględnienie kosztów obecnie finansowanego we wnioskowanym wskazaniu sorafenibu,
- nieuwzględnienie zmian udziałów w rynku w ramach leczenia III linii leczenia GIST,
- oparcie założeń na opinii jednego eksperta klinicznego.

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących:

- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji pacjentów oszacowanej przez wnioskodawcę (tj. 74-78 pacjentów) wykazano:
 - w wariantie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,66-0,70 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 2,78 - 2,96 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie wykazano:
 - w wariantie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,27 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,1 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu 160 mg/dzień:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w [redacted] dla wariantu z RSS dla REG oraz dodatkowe wydatki płatnika w wysokości 0,13 mln PLN dla wariantu bez RSS dla REG;
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,53 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłaszali uwag do zapisów proponowanego programu lekowego dla regorafenibu.

Uwagi i komentarze Agencji

W trakcie weryfikacji przedstawionych analiz oraz badań klinicznych dla regorafenibu stosowanego u chorych z GIST Agencja zwróciła uwagę, że w głównym badaniu rejestracyjnym pacjenci leczeni REG mogli kontynuować to leczenie także po wystąpieniu progresji choroby (w fazie open-label). Proponowany program lekowy zakłada natomiast przerwanie leczenia REG w przypadku progresji choroby.

Wyniki skuteczności regorafenibu stosowanego po wystąpieniu progresji choroby nie zostały jednak przedstawione we włączonych do analizy badaniach.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej.

Lek trastuzumab jest finansowany w ramach programu lekowego i jest refundowany w 100%. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie wykorzystano koszty refundacji trastuzumabu w latach 2012, 2013 oraz z okresu od stycznia do maja 2014 prognozowane na zużycie w całym roku 2014. Analiza racjonalizacyjna uwzględnia scenariusze:

- minimalny – z założeniem, iż koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% z najniższej z kwot refundacji z kolejnych lat,
- maksymalny - z założeniem, iż koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% z najwyższej z kwot refundacji z kolejnych lat,

Dodatkowo wykonano korektę uwzględniającą obniżenie ceny zbytu netto preparatu Herceptin obowiązującej od lipca 2014 roku (obniżka o ok. 0,80%).

Efektom wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego jest redukcja kosztów refundacji znacznie przekraczająca wzrost kosztów wynikających z refundacji preparatu Stivarga. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 39. Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	I	II	I	II
Wyniki BIA				
Inkrementalne koszty całkowite [zł] - Scenariusz podstawowy	7 107 904	7 553 577		
Inkrementalne koszty całkowite [zł] - Scenariusz maksymalny	8 470 253	9 001 346		
Inkrementalne koszty całkowite [zł] - Scenariusz minimalny	5 686 323	6 042 861		
Wyniki analizy racjonalizacyjnej				
Redukcja rocznych kosztów - Scenariusz maksymalny [zł]	56 949 319	56 949 319	56 949 319	56 949 319
Redukcja rocznych kosztów - Scenariusz minimalny [zł]	56 898 277	56 898 277	56 898 277	56 898 277

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe na przykładzie wybranej grupy limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 57 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Stivarga wykazane w analizie wpływu na budżet w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz bez.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) odnaleziono 12 publikacji, w tym:

- 2 wytyczne polskie: PUO 2013 oraz Panel Ekspertów 2010/2011;
- 5 wytycznych europejskich: ESMO 2014, GEIS 2013, SEOM 2012, AUGIS 2009, Judson et al. 2002;
- 2 wytyczne północno-amerykańskie: NCCN 2015, CAC 2006;
- 3 wytyczne azjatyckie: TSSG 2012, KGSG 2012, JSCO 2008.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w Rozdziale 3.1.1.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną – HAS 2014, która dotyczyła finansowania regorafenibu w terapii przerzutowego raka jelita grubego. Rekomendacja ta nie dotyczy wnioskowanego wskazania, zatem jej treść nie została przedstawiona w niniejszym opracowaniu. Wyszukiwanie zostało zweryfikowane przez Agencję (w dniu 23 lutego 2015 r.) poprzez przeszukanie stron internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA. Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: regorafenib, Stivarga. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 2 aktualne rekomendacje dotyczące finansowania regorafenibu w leczeniu GIST w Kanadzie: pCODR Expert Review Committee 2014 oraz Ontario Canada 2014.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dotyczące regorafenibu w leczeniu GIST

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
pCODR Expert Review Committee 2014 Kanada (za wyjątkiem Quebecu)	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</p> <p><u>Zalecenia:</u> Finansowanie leku Stivarga (regorafenib) jest rekomendowane przez <i>the pCODR Expert Committee</i> w leczeniu pacjentów z przerzutowym i/lub nieresekcyjnym GIST, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia imatynibem lub sunitynibem, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie. Finansowanie powinno obejmować pacjentów w stanie sprawności ogólnej ECOG 0-1.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet, rekomendację uzasadnia dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi wynikającymi z wyłączenia PFS, jakie niesie za sobą terapia regorafenibem. Jednakże, Komitet zaznacza, iż wnioskowana cena i oszacowane wskaźniki ICER dla porównania regorafenib + BSC vs placebo + BSC nie mogą być uznane za akceptowalne. W związku z tym Komitet sugeruje rozważenie rozwiązań cenowych lub strukturalnych, które mogą pozwolić na osiągnięcie akceptowalnego poziomu efektywności kosztowej.</p>
Ontario Canada 2014 Kanada	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Stivarga jest rekomendowana do stosowania w ramach <i>Exceptional Access Program</i> w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowymi/lub nieresekcyjnymi GIST, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja na leczenie imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Lek może być finansowany w ramach <i>Exceptional Access Program</i>, czyli programu umożliwiającego finansowanie terapii pacjentów objętych programem <i>Ontario Drug Benefit (ODB)</i> dla leków niebędących finansowanymi w ramach tego programu (więcej informacji na temat <i>Exceptional Access Program</i> http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/eap_mn.aspx, data dostępu 23.02.2015 r.)</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leczenia III linii nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
USA	NCCN 2015	+			-
Europa	ESMO 2014	+			-
Hiszpania	GEIS 2013		+		regorafenib w czasie opracowywania dokumentu był zarejestrowany przez FDA w tym wskazaniu i trwała ocena tego leku przez EMA
Polska	PUO 2013	+			-
Hiszpania	SEOM 2012		+		zaznaczono iż na dzień przygotowania rekomendacji nie był jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu
Tajwan	TSSG 2012				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Korea	KGSG 2012				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Polska	Panel ekspertów 2010/2011				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Wielka Brytania	AUGIS 2009				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Japonia	JSCO 2008				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Kanada	CAC on GIST 2006				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Wielka Brytania	Judson et al. 2002				Regorafenib nie wymieniony w rekomendacji
Rekomendacje refundacyjne					
Kanada	pCODR ERC 2014		+		Pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie
Kanada	Ontario Canada 2014	+			Stivarga jest rekomendowana do stosowania w ramach <i>Exceptional Access Program</i>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	bez ograniczeń	Nie
Belgia	NIE	-	-	-
Bułgaria	NIE	-	-	-
Chorwacja	Nie przekazano danych	-	-	-
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	NIE	-	-	-
Dania	NIE	-	-	-
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	NIE	-	-	-
Francja	NIE	-	-	-
Grecja	NIE	-	-	-
Hiszpania	NIE	-	-	-
Holandia	NIE	-	-	-
Irlandia	NIE	-	-	-
Islandia	NIE	-	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	TAK	100%	bez ograniczeń	Nie
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	bez ograniczeń	Nie
Norwegia	NIE	-	-	-
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	NIE	-	-	-
Szwajcaria	NIE	-	-	-

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwecja	NIE	-	-	-
Węgry	NIE	-	-	-
Wielka Brytania	NIE	-	-	-
Włochy	NIE	-	-	-


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Stivarga jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). Lek we wszystkich krajach jest finansowany ze 100% refundacją, a w żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli kraje te oznaczone czcionką bold).

² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat


(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 08.01.2015 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski (Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia)

11. Opinie ekspertów

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Sorafenib w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego


Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>1. Pozytywne wyniki badania GRID: badanie kliniczne III fazy z losowym doбором chorych dedykowane chorym z przerzutowymi/nieresekcyjnymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem):</p> <p>a/ pod względem skuteczności: udowodniono poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby oraz tendencję w kierunku poprawy OS w grupie chorych uczestniczących w badaniu. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) to 4,8 miesiące (IQR 1,4-9,2) dla regorafenibu i 0,9 miesiąca dla placebo (iloraz hazardu HR 0,27, 97% CI 0,19-0,39; p<0,0001). W badaniu dopuszczono możliwość zastosowania leku badanego u chorych otrzymujących placebo w przypadku progresji choroby. Z tego powodu nie stwierdzono statystycznie istotnej poprawy przeżyć całkowitych (OS). Chorzy, którzy z ramienia z placebo przeszli do terapii regorafenibem wykazywali medianę PFS 5 miesięcy, co jest zbliżone do PFS u chorych wyjściowo leczonych regorafenibem. Odsetek kontroli choroby wyniósł 52,6% w grupie otrzymującej regorafenib i 9,1% w grupie otrzymującej placebo (p<0,0001). Kryteria RECIST 1.1 są wiarygodnym wskaźnikiem oceny odpowiedzi na terapię regorafenibem. Nie udowodniono czynników predykcyjnych dla terapii regorafenibem, ponieważ skuteczność regorafenibu była stwierdzana we wszystkich analizowanych podgrupach.</p> <p>b/ pod względem toksyczności leczenia: udowodniono, że leczenie regorafenibem jest dobrze tolerowane, a profil toksyczności jest dobrze poznany na podstawie również wyników leczenia raka jelita grubego.</p> <p>Objawy uboczne często występują we wczesnym okresie leczenia, mogą się też nasilać wraz z kolejną dawką przypadającą na dany cykl, objawy zwykle ustępują w tygodniu „bez leku” (po trzech tygodniach leczenia). Działania niepożądane związane z leczeniem</p>	<p>1. W Polsce obowiązujący program lekowy leczenia chorych na zaawansowane nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego w III linii obejmuje terapię sorafenbem.</p> <p>2. Obecnie nie ma przesłanek do stwierdzenia, że regorafenib jest lekiem skuteczniejszym niż sorafenib – nie prowadzono takiego badania klinicznego.</p> <p>3. Konieczna jest ocena efektywności kosztowej terapii regorafenibem - nie jest mi znana efektywność kosztowa obu leków.</p> <p>4. Brak czynników predykcyjnych terapii regorafenibem (ani sarafenbem).</p>	<p>Leczenie chorych na zaawansowane (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST po progresji na imatynibie i sunitynibie powinno uwzględniać zastosowanie regorafenibu finansowanego ze środków publicznych.</p> <p>Chorzy u których doszło do progresji choroby po leczeniu imatynibem i sunitynibem są w dobrym stanie i wymagają dalszej terapii. Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia regorafenibem w III linii leczenia po oporności na imatynib i sunitynib opierają się na wynikach badań II i III fazy (z losowym doбором chorych).</p> <p>Regorafenib (BAY 73-4506) jest wielokinazowym inhibitorem hamującym aktywność m.in. protoonkogenów KIT, RET, RAF1, BRAF, VEGFR1-3, TEK, PDGFR i FGFR. Regorafenib ma właściwości hamujące w warunkach in vitro na linie komórkowe GIST odporne na imatynib z obecnością mutacji pierwotnej w eksonie 11 KIT oraz wtórnych, m.in. p.T670I i p.V654A w miejscu wiążącym ATP lub p.D816G, p.N882K i p.Y832D [Wilhelm 2007, 2011].</p> <p>Wyniki badań I fazy: lek należy stosować doustnie w dawce dobowej równej 160 mg przez 21 dni, następnie lek należy odstawić na kolejne 7 dni, następnie kontynuuje się kolejny cykl leczenia j/w.</p> <p>Wyniki badań II fazy: grupie 34 chorych po niepowodzeniu terapii przynajmniej imatynibem i sunitynibem, korzyści kliniczne z terapii regorafenibem obserwowano u 79% chorych. Stabilizacja choroby przez okres ≥16 tygodni dotyczyła u 22 chorych. Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS; progression-free survival) wyniosła 10 miesięcy [George 2012]. Najczęstsze objawy niepożądane w stopniu 3 dotyczyły: nadciśnienia tętniczego (36% chorych) i zespołu ręka-stopa (15%). Z powodu toksyczności konieczne były redukcje dawek u dwudziestu siedmiu chorych (82%). W badaniu 26 chorych poddano ocenie biomarkerów farmakodynamicznych za pomocą badania PET-KT. Po 3 tygodniach leczenia regorafenibem u 16 osób stwierdzono częściową odpowiedź metaboliczną, a ośmiu chorych miało stabilizację choroby. Progresja choroby dotyczyła dwóch osób [Van Abbeele 2013]. Aktualizacja wyników badania przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20 miesięcy wskazała, że korzyść kliniczną obserwowano u 81% chorych u których rekomendowaną opcję leczenia było jedynie najlepsze leczenie wspomagające (mediana PFS ostatecznie wyniosła 13 miesięcy, mediana przeżyć całkowitych (OS; overall survival) 27 miesięcy [George 2013].</p> <p>Badanie rejestracyjne III fazy GRID (NCT01271712): międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane z podwójną ślepą próbą badanie III fazy, które było prowadzone w 57 szpitalach w 17 krajach świata w 2011 roku.</p> <p>Kryterium włączenia do badania był potwierdzony rozsiany/nieoperacyjny GIST po niepowodzeniu stosowania imatynibu i sunitynibu [Demetri 2013]. Niepowodzenie terapii rozumiane było jako progresja</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>zaobserwowano u 98% chorych leczonych regorafenibem i 68% chorych leczonych placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym związanych ze stosowaniem regorafenibu, należały: nadciśnienie tętnicze (23%), zespół ręka-stopą (20%), biegunka (5%) i osłabienie (2,3%). U 72% chorych leczonych regorafenibem konieczna była modyfikacja dawkowania. Najniższa skuteczna dawka leku to 80 mg/d. Właściwe postępowanie zachowawcze i modyfikacja dawki umożliwia prowadzenia terapii regorafenibem u większości chorych. Jedynie 2% chorych musiało trwale zaprzestać terapii regorafenibem z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>2. Lek jest jedyną aktywną cząsteczką zarejestrowaną do leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Dla chorych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem brak jest alternatywnych, standardowych, zarejestrowanych opcji terapeutycznych (z wyjątkiem sorafenibu, który nie ma rejestracji tym wskazaniu, chociaż udowodnioną skuteczność).</p> <p>3. Regorafenib jest rekomendowany przez polskie, europejskie (ESMO) i amerykańskie (NCCN) organizacje jako opcja terapeutyczna u chorych na GIST w III linii w leczenia.</p> <p>4. Ekspert ma doświadczenie w stosowaniu regorafenibu i potwierdza, że lek był dobrze tolerowany oraz wykazywał wysoką skuteczność wśród chorych na GIST.</p> <p>5. Ekspert wnosi, aby zastąpić obecnie obowiązujący program lekowy z sorafenibem - programem lekowym z regorafenibem.</p>		<p>lub nietolerancja leczenia. Pacjenci mogli otrzymywać oba leki i inne terapie systemowe z wyłączeniem jakichkolwiek inhibitorów VEGFR innych niż sunitynib. Dodatkowymi kryteriami włączenia do badania to: obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej (na podstawie tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR)), brak toksyczności lub 1 stopień toksyczności po wcześniejszym leczeniu, odpowiednie parametry hematologiczne, sercowe, wątrobowe, nerkowe, oraz ECOG 0-2. Study design: randomizacja w stosunku 2:1, chorzy przydzielani byli do grupy leczonej regorafenibem w dawce 160 mg dziennie doustnie z tygodniową przerwą, druga grupa otrzymywała placebo.</p> <p>Odpowiedz na leczenie oceniano wg RECIST 1.1. przed rozpoczęciem leczenia, następnie do 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 6 tygodni przez kolejne 3 miesiące, kolejno co 8 tygodni do zakończenia badania, lub częściej, jeżeli było to uzasadnione klinicznie. W przypadku stwierdzenia progresji choroby (PD, progressive disease) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, po odśledzeniu, chorzy ci mogli przejść do otwartego leczenia regorafenibem.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zastępczymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (OS), czas do progresji (TTP, time to progression), odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR, overall response rate) i odsetek kontroli choroby (DCR; disease control rate) definiowanej jako całkowita remisja (CR) lub częściowa remisja (PR, partial response) i stabilizacja choroby (SD, stable disease) przez co najmniej 12 tygodni.</p> <p>Wyniki: Od stycznia do sierpnia 2011 roku zrekrutowano 240 chorych (199 randomizowano do jednej z dwóch grup regorafen b (n=133) lub placebo (n=66)). Jeden pacjent zmarł przed rozpoczęciem leczenia. Obie grupy były prawidłowo zbilansowane, chociaż w grupie placebo znajdowało się więcej chorych, którzy otrzymali leczenie imatynibem powyżej 18 miesięcy w porównaniu z grupą leczoną regorafenibem. Stwierdzono, że kryterium RECIST 1.1 są wiarygodnym wskaźnikiem oceny odpowiedzi na terapię podczas leczenia regorafen b.</p> <p>Chorzy włączenia do badania głównie mieli stwierdzoną progresję choroby po leczeniu i imatynibem i sunitynibem, przy czym 86 chorych (43%) otrzymało 3 lub więcej linii leczenia przed włączeniem do badania. Po stwierdzeniu progresji 56 osób (85%) z grupy placebo chorych odśledzono i włączono do leczenia regorafenibem. Odsetek kontroli choroby wyniósł 52,6% w grupie otrzymującej regorafenib i 9,1% w grupie otrzymującej placebo (p<0,0001).</p> <p>Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) to 4,8 miesiące (IQR 1,4-9,2) dla regorafen bu i 0,9 miesiąca dla placebo (iloraz hazardu HR 0,27, 97% CI 0,19-0,39; p<0,0001). Z powodu dużego odsetka chorych z grupy placebo, którzy przeszli do ramienia z regorafenibem nie stwierdzono statystycznie istotnej poprawy przeżyć całkowitych (OS), nie osiągnięto również mediany przeżyć całkowitych.</p> <p>Toksyczność związana z leczeniem wystąpiła u 130 (98%) chorych leczonych regorafenibem i 45 (68%) chorych leczonych placebo (w przypadku zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 wystąpiły one u,</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>odpowiednio, 61% i 14% chorych). Do najczęstszych działań niepożądanych regorafenibu (stopień 3 lub wyższy) należały: nadciśnienie tętnicze (23% chorych), zespół ręka-stopa (20%) i biegunka (5%) i osłabienie (2,3%). U 72% chorych leczonych regorafenibem konieczna była modyfikacja dawkowania (możliwość stopniowego zmniejszenia do 80 mg/d). Obniżenie dawkowania umożliwiło kontynuacji terapii regorafenibem u większości chorych przy akceptowalnych objawach ubocznych. Jedynie 2% chorych musiało trwale zaprzestać leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Nie zidentyfikowano w chwili obecnej czynników predykcyjnych terapii regorafenibem, gdyż regorafenib poprawiał wyniki we wszystkich podgrupach. Analizy potwierdziły korzyści z leczenia regorafenibem w porównaniu z placebo niezależnie od obecności pierwotnych czy wtórnych mutacji KIT [Demetri 2013].</p> <p>Dodatkowo w ocenie 93% chorych z populacji poddanej ocenie zgodnie z intencją leczenia stwierdzono istotne różnice u chorych bez progresji choroby i z progresją choroby w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej za pomocą kwestionariusza EuroQoL-5D [Poole 2014].</p> <p>Podsumowanie: Wyniki prezentowanych badań wskazują, że u chorych na przerzutowy lub nieresekcyjny GIST po progresji na standardowym leczeniu stosowanie doustnego regorafenibu powoduje znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. Średni PFS w grupie regorafenibu był ponad 5 razy dłuższy niż w grupie placebo, zmniejszając ryzyko progresji choroby nowotworowej lub śmierci aż o 73%. Profil działań niepożądanych jest do zaakceptowania. Najczęstsze objawy uboczne obejmują: osłabienie, zespół ręka-stopa, biegunkę, nadciśnienie tętnicze, utratę masy ciała, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i zmiany skórne, które poddają się leczeniu wspomagającemu i zmianie dawkowania regorafenibu.</p>
	<p>Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) należą do grupy nowotworów rzadkich, jednak charakteryzuje je wysokie ryzyko przemiany złośliwej. Pierwotnym umiejscowieniem guzów GIST jest przewód pokarmowy (żołądek, jelito cienkie), rzadziej w przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy mniejszej. Wspólną cechą komórek guzów GIST jest ekspresja cząsteczek białka błonowego CD117 zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej (KIT) [1,2]. Leczenie pacjentów z GIST obejmuje przede wszystkim radykalne leczenie operacyjne, polegające na resekcji zmian nowotworowych. W leczeniu uzupełniającym lub w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia operacyjnego, dla grupy pacjentów o dużym ryzyku nawrotu, stosuje się imatynib, a w przypadku dalszej progresji guza – sunitynib [3,4]. Wnioskowana technologia medyczna Stivarga (Stivarga, regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN</p>	brak	<p>Produkt leczniczy Stivarga, zawierający substancję czynną regorafenib, należy do grupy nowoczesnych leków stosowanych w terapiach celowanych. Zaletą terapii celowanych, w tym również produktu leczniczego Stivarga, jest działanie leku w obszarze zmienionej nowotworowo tkanki, minimalizujące uszkodzenia tkanek zdrowych. W przypadku nowotworów typu GIST, leczenie pacjentów jest dobrze zdefiniowane, a tym samym – ograniczone. Większość nowotworów GIST ma charakter złośliwy, co obniża możliwość wyboru innego leczenia niż najbardziej inwazyjne. Główną metodą, dającą największe szanse na wyleczenie jest leczenie chirurgiczne, polegające przede wszystkim na wycięciu tkanki objętej nowotworem. Inwazyjność leczenia chirurgicznego wiąże się z resekcją całej części przewodu pokarmowego, co u wielu pacjentów prowadzi do gwałtownego obniżenia jakości życia. Niestety, ze względu na złośliwość, takie leczenie ma najlepsze rezultaty, wobec braku innych alternatyw.</p> <p>Stivarga jest trzecim produktem leczniczym, który może stanowić o szansie na życie dla pacjentów, u których wystąpiły przerzuty GIST do innych narządów, bądź też u których wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem imatynibu i sunitynibu nie przyniosło zahamowania rozwoju choroby. Ważne jest, aby katalog świadczeń leczniczych dla pacjentów cierpiących na ten rodzaj rzadkich nowotworów ciągle zwiększał swoje zasoby, przez co więcej pacjentów będzie miało szansę na poprawę jakości życia w zaawansowanych stadiach nowotworów.</p>

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>5908229302026) we wskazaniu: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) stanowi szansę dla grupy pacjentów, u których zarówno leczenie chirurgiczne, jak i chemioterapeutyczne z wykorzystaniem imatynibu i sunitynibu było nieskuteczne.</p> <p>W badania kliniczne fazy II, produkt leczniczy Stivarga wykazał aktywność przeciwko TK-opornym odmianom GIST, łącznie z częściową odpowiedzią przy wysokim stopniu stabilizacji choroby – brak progresji – z medianą średniego czasu przeżycia wynoszącą 10 miesięcy [5]. Badania kliniczne III fazy zostały zaprojektowane dla Stivarga w taki sposób, aby możliwa była ewaluacja skuteczności klinicznej regorafenibu u pacjentów, u których nastąpiły liczne przerzuty GIST lub nowotwór ten wykazywał oporność na leczenie imatynib/sunitynib.</p> <p>W badaniach klinicznych fazy III produktu leczniczego Stivarga (badanie GRID) wykazano, iż mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosi 4,8 miesiąca w stosunku do 0,9 miesiąca dla grupy przyjmującej placebo. Natomiast mediana czasu do progresji nowotworu wyniosła 5,4 miesiąca w stosunku do 0,9 miesiąca dla grupy przyjmującej placebo. Względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było zmniejszone o około 73,2% u pacjentów leczonych regorafenibem w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo [6]. Stivarga (regorafenib) znacząco poprawia średni czas przeżycia u pacjentów cierpiących na zaawansowane nowotwory typu GIST i u których uprzednie leczenie z wykorzystaniem imatynibu i sunitynibu nie przyniosło poprawy.</p> <p>Z uwagi na potwierdzoną w badaniach klinicznych skuteczność produktu leczniczego Stivagra (regorafenib) uważam, że technologia ta powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” w ramach programu lekowego.</p> <p>1. Andrzej Szczeklik (red.): Choroby wewnętrzne, t. I. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005, s. 789-790. 2. Zaniewski M., Smyła Z., Piekorz P., et al. Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST).</p>		

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Chirurgia Polska 2004; 6, 4: 253–259. 3. http://www.gist.pl/, „GIST – zasady leczenia pierwotnych GIST”, „Leczenie zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST” . 4. http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe, „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego”. 5. George S, Wang Q, Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Phase II Trial, J Clin Oncol, 2012, 30(19), 2401 – 2407. 6. Demetri GD, Reichardt P, Rutkowski P et al., Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebocontrolled phase 3 trial (GRID), Lancet. 2013 January 26; 381(9863).</p>		
	<p>-jedyna szansa na zarejestrowaną terapię w III linii leczenia, czyli u chorych, u których doszło do progresji choroby przy stosowaniu leczenia imatynibem lub sunitynib; -udokumentowana skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi konkretnie w tym wskazaniu; -rekomendowane przez Polską Unię Onkologii (wówczas jako opcja po rejestracji, bo w momencie wydanie rekomendacji r, nie był zarejestrowany) ESMO i NCCN (National Comprehensive Cancer Network); -przynosi pozytywny skutek dla pacjenta - średni czas przeżycia bez progresji choroby 4,8 mieś. Vs 0,9 mieś. na placebo (jest to jednak uśredniony wynik, w przypadku konkretnego pacjenta czas przeżycia może być dłuższy); -działania niepożądane porównywalne z innymi terapiami; -brak innej udokumentowanej klinicznie opcji terapeutycznej na tym etapie; -FDA przyznała r. status leku sierociego oraz priorytet w procesie rejestracji leku w terapiach przerzutowych i nieresekcyjnych GIST (patrz. Rekomendacje Panelu GIST, Austria 2013)); -niski ogólny wpływ na budżet - biorąc pod uwagę małą grupę osób.</p>	Brak	<p>Lek postrzegany z perspektywy pacjentów jako lek ostatniej szansy, nadzieja dla chorych, u których wszystko inne zawiodło. Z etycznego punktu widzenia bardzo ważne jest, aby pacjent nie był postawiony w sytuacji, w której nie ma dostępu do terapii postrzeganej jako ostatnia szansa. Nie ma nic gorszego dla chorego niż informacja, że system ochrony zdrowia nie ma już mu nic do zaoferowania, nie ma żadnej opcji leczenia. To często prowadzi do załamania chorych i zaprzestania walki z chorobą, poddania się oraz powoduje poczucie osamotnienia i beznadziei. Pacjenci pozostają ze świadomością, że lek istnieje, ale jest dla nich niedostępny, że są pozostawieni sami sobie.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istnieją dowody, że lek daje realną szansę na przedłużenie życia (w badaniu klinicznym istotny statystycznie czas przeżycia bez progresji choroby) - lek korzystał z szybkiej ścieżki rejestracji w USA (co dowodzi, że tamtejsza agencja dostrzega korzyści z wprowadzenia tego leku) - lek ma zastosowanie u stosunkowo małej grupy pacjentów, więc nie będzie generował nadmiernych wydatków <p>refundacja leku jest uzasadniona.</p> <p>Zwracamy też uwagę na Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium cost per QALY, który to dokument postuluje nieuwzględnianie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w toczących się procesach refundacyjnych dotyczących leków sierocych.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN 5908229302026, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, zostały przekazane do Agencji dnia 8 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-451(3)/AD/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny:

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozsusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit).

Objawy kliniczne GIST są niecharakterystyczne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia do przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, czasami objawy "ostrego brzucha". Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo.

Nawroty GIST po doszczętnym wycięciu guza pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie występują przerzuty w wątrobie (54%), izolowane (25%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym (29%).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale właściwie wszystkie GIST wiążą się z ryzykiem nawrotu i u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnowych.

Interwencja:

Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych.

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 (1 cykl leczenia).

Komparator:

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator dla regorafenibu wskazał placebo i najlepszą terapię podtrzymującą (BSC).

Zgodnie z wytycznymi HTA, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję). W analizowanym problemie decyzyjnym istniejącą oraz refundowaną praktyką kliniczną jest stosowanie leku sorafenib. Ze względu na obecność innej refundowanej technologii medycznej w przedmiotowym wskazaniu w Polsce, tj. sorafenib (SOR) (Tafinlar), wybór placebo lub najlepszego leczenia wspomagającego jako komparatora dla regorafenibu (REG) jest nie zasadny.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) odnaleziono 12 publikacji, w tym: 2 wytyczne polskie: PUO 2013 oraz Panel Ekspertów 2010/2011; 5 wytycznych europejskich: ESMO 2014, GEIS 2013, SEOM 2012, AUGIS 2009, Judson et al. 2002; 2 wytyczne północno-amerykańskie: NCCN 2015, CAC 2006; 3 wytyczne azjatyckie: TSSG 2012, KGSG 2012, JSCO 2008.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzanego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące REG z placebo Demetri 2013 (GRID). W związku z brakiem badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz pośredniego REG z SOR, tj. właściwym, refundowanym w Polsce komparatorem,

Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań o zbliżonej metodyce (jednoramiennie badania II fazy: George 2012 i Park 2012). W badaniach tych uczestniczyli pacjenci chorzy na GIST leczeni regorafenibem oraz sorafenibem.

W badaniu GRID wykazano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących regorafenib mediana PFS jest około 5 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (o 3,9 i 5,7 miesiąca odpowiednio w analizie centralnej zaślepionej i analizie badacza). Hazard względny wskazywał na mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w danym punkcie czasowym w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej: w analizie centralnej zaślepionej HR=0,27 (95% CI: 0,19; 0,39) jaki i w analizie badacza HR=0,22 (95% CI: 0,14; 0,35).

Mediana czasu do progresji choroby była wyższa w przypadku stosowania regorafenibu i wynosiła 168 dni, w porównaniu do 28 dni w grupie placebo, wynik był istotny statystycznie.

Wykazano, że w grupie regorafenibu odsetek pacjentów ze stabilną chorobą był wyższy (71,4%) w porównaniu do grupy placebo (33,3%), wynik był istotny statystycznie. Ponadto wykazano, że wskaźnik kontroli choroby (CR/PR+SD \geq 12 tyg.) w grupie regorafenibu była istotnie statystycznie wyższa (52,6%) w porównaniu do grupy placebo (9,1%).

W badaniu GRID nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych regorafenibem, a grupą pacjentów leczonych placebo odnośnie: czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki badań jednoramiennych II fazy wykazały, że REG oraz SOR stosowane u pacjentów chorych na GIST wykazują porównywalne odsetki częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ REG: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS. Jednakże należy mieć na uwadze ograniczone wnioskowanie na podstawie powyższych danych zaczerpniętych z badań jednoramiennych.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu GRID analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych leczonych regorafenibem były: zespół ręka-stopa (56%), nadciśnienie tętnicze (49%), biegunka (40%), zmęczenie (39%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (38%). Stosowaniem REG w porównaniu do placebo związane jest istotnie statystycznie większym ryzykiem występowania następujących działań niepożądanych w 3 i 4 stopniu nasilenia: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zespół ręka stopa, nadciśnienie tętnicze, biegunka.

Wyniki badań jednoramiennych II fazy są zbieżne z wynikami otrzymanymi w badaniu GRID odnośnie występowania działań niepożądanych.

ChPL Stivarga

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Stivarga do najpoważniejszych działań niepożądanych leku należą: ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotoki i perforacja przewodu pokarmowego. Najczęściej obserwowane działania niepożądane (\geq 30%) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stopa, biegunka, zmniejszony apetyt.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Stivarga (regorafenib). Lek ten został objęty dodatkowym monitorowaniem w zakresie bezpieczeństwa terapii przez EMA. Ponadto, zalecane jest monitorowanie czynności wątroby przed i w trakcie przyjmowania leku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena użyteczności kosztowej refundacji regorafenibu (Stivarga) w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnym, tj. 40-letnim w perspektywa płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. W wariancie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł [redacted] PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN/QALYG z perspektywy wspólnej, natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS ICUR dla porównania REG vs BSC wyniósł 184 159 PLN/QALYG z perspektywy NFZ oraz 184 182 PLN/QALYG z perspektywy wspólnej. Wszystkie wskaźniki ICUR są wyższe niż ustalony obecnie na

poziomie 119 577 PLN/QALYG próg opłacalności, a tym samym terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej w wariacie z oraz bez uwzględnienia RSS wynoszą w perspektywie NFZ: 9 220,56 PLN oraz perspektywie wspólnej: 9 218,74 PLN. Oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny leku Stivarga.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę przyjęcie żadnego z alternatywnych parametrów nie spowodowało zmiany wnioskowania odnośnie braku efektywności kosztowej REG vs BSC. Największa zmiana wartości ICUR, tj. wzrost o 82-83% nastąpił w przypadku przyjęcia rozkładu Weibulla dla przeżycia całkowitego. Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów powodowało zmianę ICUR wahającą się pomiędzy -11,4% do +14,1%.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak przedstawienia porównania z obecnie finansowanym komparatorem, tj. sorafenibem;
- wykorzystania ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego z badania GRID oraz przyjętych założeń dotyczących ekstrapolacji i długości horyzontu czasowego analizy,
- oparcie założeń kosztowych na opinii jednego eksperta klinicznego.

Z uwagi na, to iż właściwym komparatorem finansowanym w Polsce dla regorafenibu jest sorafenib, powyższe uwagi dotyczące porównania REG vs BSC nie zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji. W obliczeniach własnych Agencji przedstawiono natomiast wyniki porównania regorafenibu z sorafenibem.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków i nieprzedstawienie przez wnioskodawcę obliczeń określonych w wymaganiach minimalnych, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne.

Cena progowa wnioskowanego do objęcia refundacją leku Stivarga wyznaczona w obliczeniach Agencji względem refundowanego obecnie komparatora (tj. sorafenibu) wyniosła, w zależności od wariantu obliczeń (czasu stosowania leczenia) od ok. 5 900 PLN do ok. 14 500 PLN odpowiednio dla wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia efektywnej ceny sorafenibu (RSS). Należy przy tym zaznaczyć, że względem wnioskowanej ceny zbytu netto, wyznaczone ceny progowe są

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego skierowanego do pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji choroby lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Uwzględniono kwalifikację leku Stivarga do nowej grupy limitowej oraz przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres 01.05.2015 r. do 30.04.2017 r.).

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych NFZ dotyczących liczby dorosłych pacjentów leczonych imatynibem i sunitynibem w ramach obowiązującego na dzień opracowania analizy programu lekowego leczenia GIST oraz opinii eksperta klinicznego.

Liczebność populacji oszacowano na poziomie ok. 75-80 chorych rocznie. Warianty minimalny i maksymalny różnicowane były czasem trwania leczenia regorafenibem.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Stivarga i brak zmian w programie lekowym w leczeniu GIST oraz nowy – zakładający, że lek Stivarga uzyska refundację w ramach poszerzonego programu lekowego w leczeniu GIST. W analizie uwzględnione zostały koszty nabycia regorafenibu, koszty nabycia pozostałych leków imatynibu oraz sunitynibu oraz pozalekowe koszty leczenia GIST. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów obecnie finansowanego sorafenibu w ramach programu lekowego leczenia III linii GIST.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ z uwzględnieniem propozycji RSS od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted]

w II roku refundacji. W wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 7,1 mln PLN w I roku refundacji do ok. 7,6 mln PLN w II roku refundacji.

W minimalnym wariantcie wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] w I roku refundacji do ok. [redacted] w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 5,7 mln PLN w I roku refundacji do ok. 6,0 mln PLN w II roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Stivarga z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. [redacted] w I roku refundacji do ok. [redacted] w II roku refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 8,5 mln PLN w I roku refundacji do ok. 9,0 mln PLN w II roku refundacji.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy wskazanymi przez Agencję były:

- nieuwzględnienie kosztów obecnie finansowanego we wnioskowanym wskazaniu sorafenibu,
- nieuwzględnienie zmian udziałów w rynku w ramach leczenia III linii leczenia GIST,
- oparcie założeń na opinii jednego eksperta klinicznego.

W wyniku obliczeń własnych Agencji dotyczących:

- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji pacjentów oszacowanej przez wnioskodawcę (tj. 74-78 pacjentów) wykazano:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,66-0,70 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 2,78 - 2,96 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie wykazano:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w wysokości 0,27 mln PLN oraz [redacted] odpowiednio dla wariantu bez lub z RSS dla REG;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,1 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG;
- uwzględnienia kosztów sorafenibu refundowanego w populacji 30 nowych pacjentów rocznie oraz dawki regorafenibu 160 mg/dzień:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla SOR roczne oszczędności płatnika w [redacted] dla wariantu z RSS dla REG oraz dodatkowe wydatki płatnika w wysokości 0,13 mln PLN dla wariantu bez RSS dla REG;

w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla SOR dodatkowe roczne wydatki płatnika w wysokości [redacted] i 1,53 mln PLN odpowiednio dla wariantu z lub bez RSS dla REG.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono 2 aktualne rekomendacje dotyczących finansowania regorafenibu w leczeniu GIST w Kanadzie: pCODR Expert Review Committee 2014 oraz Ontario Canada 2014. Zgodnie z zaleceniami Stivarga jest rekomendowana do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowymi/lub nieresekcyjnymi GIST, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja na leczenie imatynibem i sunitynibem.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AUGIS 2009	Guidelines for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST)
Belum 2013	Belum VR, Wu S, Lacouture ME: Risk of hand-foot skin reaction with the novel multi-kinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Invest New Drugs 2013;31:1078-1086.
CAC on GIST 2006	Blackstein ME, Blay JY, Corless Ch et al. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment, Can J Gastroenterol 2006; 20 (3).
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga
Demetri 2013 (GRID)	Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Ca-Sali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastro-intestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:295-302.
ESMO 2014	Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 25 (3): str. i21–26, 2014
GEIS 2013	Poveda A, García del Muro X, Lopez- Guerrero JS et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST), Cancer Chemother Pharmacol (2014) 74:883–898
George 2013	George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von MM, Demetri GD: Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial. Journal of Clinical Oncology 2012;30:2401-2407.
JSCO 2008	Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A et al.: Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version, Int J Clin Oncol (2008) 13:416–430
Kang 2013	Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, Nam BH, Ramaiya N, Jagannathan J, Demetri GD. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1175-82
KGSG 2012	Yoon-Koo Kang YK, Kang HJ, Kim KM et al.: Clinical Practice Guideline for Accurate Diagnosis and Effective Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in Korea, Cancer Res Treat. 2012;44(2):85-96
NCCN 2015	Soft Tissue Sarcoma, version 1. 2015
Ontario Canada 2014	Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status, Ministry of Health and Long Term Care
PanelEkspertów Polska 2010	Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M et al.: Stanowisko ekspertów, Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), NOWOTWORY Journal of Oncology, 2011, 61 (1), str: 70-80
PanelEkspertów Polska 2010	Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M et al.: Stanowisko ekspertów, Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, 6 (4), 181–194
Park 2012	Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR, Kang BY, Kang YK. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. Invest New Drugs. 2012, 30: 2377-83.
pCODR Expert Review Committee 2014	pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation
Poole 2014	Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. Gastric Cancer 2014
PTOK 2013	Pod redakcją: Rutkowski P, Krzemieniecki K Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych
Reichardt 2012	Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bui-Nguyen B, McArthur GA, Yazji S, Hsu Y, Galetic I, Rutkowski P. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1680-7.
Seddon 2008	Seddon B., Reichardt P., Kang Y., Ruka W., Nieto A., Breazna A., et al. (2008). Detailed analysis of survival and safety with sunitinib in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced imatinib-resistant/intolerant GIST. CTOS 14th Annual Meeting. London, United Kingdom
SEOM 2012	Poveda A, Rivera F, Martín J: SEOM guidelines for gastrointestinal stromal sarcomas (GIST), Clin Transl Oncol (2012) 14:536-540
TSSG 2012	Yeh ChN, Hwang TL, Huang ChS Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan, World Journal of Surgical Oncology 2012, 10:246

Wang 2014	Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 2014;70:225-231.
Zhang 2014	Zhang Z-F, Wang T, Liu L-H, Guo H-Q. Risks of proteinuria associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2014;9.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza kliniczna*, Warszawa 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014;
- Zal. 4. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014;
- Zal. 5. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), *Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014.
- Zal. 6. [REDACTED] Regorafenib (Stivarga) w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-4610-943(2)/BR/14, Warszawa 2015