



## Rekomendacja nr 19/2015

z dnia 23 marca 2015 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak udowodnienia wyższej skuteczności regorafenib nad sorafenibem, który jest lekiem obecnie refundowanym w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” oraz z uwagi na wyższy koszt terapii nie ma podstaw do rekomendowania finansowania terapii regorafenibem ze środków publicznych.

Objęcie refundacją regorafenibu, który jest droższy od sorafenibu, w ramach istniejącego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” bez jednoczesnej zmiany wielkości nakładów finansowych przeznaczonych na ten program może spowodować ograniczenie dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów przewyższa przyjęty próg opłacalności, a zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wniosku.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl. Kod EAN 5908229302026, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]



Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST – ang. *gastrointestinal stromal tumour*) stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej wykrywanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Stanowią około 2% wszystkich nowotworów żołądka, najczęściej występują w żołądku (40–70%) oraz jelicie cienkim (20–50%), mogą również występować w innych częściach przewodu pokarmowego (jelito grube, przetyk) lub jego bliskiej okolicy. Ryzyko wystąpienia GIST jest większe u osób z nerwiakowłókaniakiem typu 1 oraz triadą Carneya.

Objawy kliniczne dla nowotworów GIST są niespecyficzne co prowadzi do ich późnego wykrycia.

Najczęściej występuje:

- Krew w stolcu lub wymiocinach
- Ból brzucha
- Ogólne zmęczenie
- Ból lub trudności w połykaniu
- Odczucie sytości pomimo zjedzenia małej ilości pożywienia

Pierwszą linią leczenia nieuogólnionego guza jest jego miejscowa resekcja. W przypadku nowotworów uogólnionych stosuje się leczenie farmakologiczne (inhibitory kinazy tyrozynowej).

### **Rokowanie**

Jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego jest „*brak możliwości wykonania resekcji zmian pierwotnych lub brak możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego potwierdzonych zmian przerzutowych*”. Mediana przeżycia u takich chorych, u których nie prowadzono leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *tyrosine-kinase inhibitor*) wynosiła poniżej 12 miesięcy.

### **Epidemiologia**

Według danych literaturowych zachorowalność wynosi ok 12,7-16/1 000 000. W przeliczeniu na polskie warunki daje to wynik 508-640 osób rocznie. Szczyt zapadalności przypada na 5 dekadę życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na chwilę obecną chorzy z nieresekcyjnym GIST leczeni są w ramach programu lekowego „*Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)*”. W ramach tego programu stosowany jest imatynib w I linii leczenia, sunitynib w II linii oraz od 1.11.2014 r sorafenib w III linii leczenia. Na dzień składania wniosku brak było leków refundowanych w III linii leczenia. Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego regorafenib stosowany będzie po niepowodzeniu leczenia imatynibem oraz sunitynibem, dlatego też aktualnym jego komparatorem jest sorafenib.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Aktywną substancją czynną leku Stivarga jest regorafenib. Jest on doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który blokuje kinazy białkowe, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR).

Jego wskazania rejestracyjne to:

- Leczenie pacjentów powyżej 18 roku życia z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC – ang. *colorectal cancer*), 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.
- Leczenie pacjentów powyżej 18 roku życia z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Wskazanie opisane we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” pokrywa się z drugim wskazaniem rejestracyjny produktu leczniczego Stivarga.

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ze względu na fakt, że na dzień złożenia wniosku brak było refundowanych komparatorów, wnioskodawca przedstawił skuteczność leku na podstawie porównania go z placebo oraz terapią wspomagającą (BSC – ang. *best supportive care*).

Do oceny skuteczności włączył jedno randomizowane badanie III fazy Demetri 2013. Czas obserwacji wynosił 31,8 tygodni. Populacja wynosiła 199 pacjentów (reg = 133; plc=66). Badanie to uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad.

Regorafenib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie:

- Wydłużył czas przeżycia bez progresji choroby – HR=0,27 (0,19-0,39)
- Wydłużył czas do progresji choroby – HR=0,25 (0,17-0,36)
- Zwiększył ryzyko wystąpienia stabilizacji choroby o 38% – różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) wyniosła 0,38 (0,24; 0,52)
- Zwiększył ryzyko osiągnięcia wskaźnika kontroli choroby (CR +PR + SD powyżej 12 tygodni) o 44% – RD=0,44 (0,33; 0,55)

Przyjmowanie regorafenibu nie wiązało się z istotną statystycznie przewagą wobec placebo względem:

- Przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*)
- Odsetka osób u których zaobserwowano odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*)
- Odsetka osób z odpowiedzią obiektywną (odpowiedź całkowita (CR – ang. *complete response*) + PR)

Bezpieczeństwo

Według badania Demetri 2013 stosowanie regorafenibu w porównaniu do placebo wiązało się z:

- Wyższym o 44% ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa
- Prawie ośmiokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego
- Prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki
- Pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej
- Ponad piętnastokrotnie wyższym ryzykiem łysienia
- Prawie pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia chrypy
- Prawie trzykrotnie wyższym ryzykiem anoreksji
- Sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi odnotowany w badaniu były: ból brzucha, gorączka oraz odwodnienie.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga jako najczęściej obserwowane działania niepożądane wymienia: osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stopa, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze, dysfonia i zakażenie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Wnioskodawca w załączonych do wniosku dokumentach przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności w 40-letnim horyzoncie czasowym porównującą regorafenib z placebo. Wyliczony na jej podstawie inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR – ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynosi 184 159,01 PLN/QALY ( ) co przekracza obecny próg opłacalności. W związku z tym cena zbytu netto, przy której wartość ICUR jest równa progowi opłacalności wyliczona przez wnioskodawcę jest niższa niż wnioskowana i wynosi:

- 9 220,56 PLN – z perspektywy NFZ
- 9 218,74 PLN – z perspektywy wspólnej

Głównymi ograniczeniami przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej są:

- Horyzont czasowy przyjęty w analizie nie odzwierciedla rzeczywistości, gdyż według publikacji Demetri 2013 1 pacjent ze 133 dożył 12 miesięcy od randomizacji, a średni czas trwania choroby w grupie chorych z przerzutami szacowany jest na 41 miesięcy. Wydłużenie horyzontu w analizie może prowadzić do zwiększenia opłacalności wnioskowanej technologii.
- Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem u pacjentów z GIST, u których leczeniem imatynibem i sunitynibem zakończyło się niepowodzeniem, możliwe jest zastosowanie terapii sorafenibem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sorafenib z regorafenibem. Dlatego też analizę ekonomiczną ograniczono do przedstawiania analizy kosztów-konsekwencji w oparciu o odnalezione badania jednoramienne George 2012 i Park 2012.

W badaniu George 2012, wzięło udział 33 pacjentów ze zdiagnozowanym GIST. Chorzy otrzymywali regorafenib zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL, mediana czasu obserwacji wynosiła 10,9 miesiąca. W badaniu Park 2012 wzięło udział 31 pacjentów ze zdiagnozowanym GIST. Chorzy otrzymywali sorafenib zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL, mediana czasu obserwacji wynosiła 11 miesięcy. Oprócz ceny za opakowanie leku Nexavar z aktualnego obwieszczenia wyliczono cenę efektywną dla NFZ (cena z RSS) wyznaczoną w oparciu o komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami z okresu (styczeń-listopad 2014).

Kategoria		REG Demetri 2013 (N=133)	REG George 2012 (N=33)	SOR (N=31)
<b>Analiza konsekwencji zdrowotnych*</b>				
PR częściowa odpowiedź na leczenie, n/N		6/133 (4,5%)	4/33 (12,1%)	4/31 (12,9%)
Korzyść kliniczna w okresie obserwacji (CR/PR+SD), n/N		70/133 (52,6%)	26/33 (78,8%)	65%
Mediana PFS (95% CI), miesiące		4,8 (1,4; 9,2) <sup>#</sup> 7,4 (2,7, nie można oszacować) <sup>§</sup>	10,0 (8,3 – 14,9)	4,9 (1,3 – 8,5)
Mediana OS (95% CI), miesiące		Brak danych	Nie osiągnięto mediany	9,7 (7,2 – 12,2)
Zespół ręka-stopa <sup>^</sup> , n/N		23/132 (19,7)	8/33 (24%)	5/31 (16%)
Biegunka <sup>^</sup> , n/N		7/132 (5,3%)	2/33 (6%)	1/31 (3%)
Wysypka <sup>^</sup> , n/N		3/132 (2,3%)	3/33 (9%)	1/31 (3%)
Nadciśnienie <sup>^</sup> , n/N		31/132 (23,5%)	12/33 (36%)	2/31 (6%)
Zmęczenie <sup>^</sup> , n/N		3/132 (2,3%)	2/33 (6%)	2/31 (6%)
<b>Analiza konsekwencji kosztowych</b>				
Koszt leku za mg, PLN	Bez RSS			0,7341

Kategoria		REG Demetri 2013 (N=133)	REG George 2012 (N=33)	SOR (N=31)
	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

<sup>#</sup>analiza centralnie zaślepiena; <sup>§</sup>analiza badaczy; <sup>^</sup>uwzględnione działania niepożądane występowały w stopniu 3 i/lub 4;

### 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących regorafenib z aktualnie refundowanym komparatorem czyli sorafenibem. Wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń zgodnych z art. 13 ust. 3, dlatego też Agencja przeprowadziła obliczenia we własnym zakresie. Urzędowa cena zbytu leku Stivarga wyliczona względem opublikowanej ceny sorafenibu powinna wynosić [redacted]. Natomiast przy uwzględnieniu rzeczywistej ceny leku Nexavar wyliczonej na podstawie aktualnego komunikatu DGL urzędowa cena zbytu leku Stivarga, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt leku Nexavar wynosi [redacted].

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet założył brak refundowanych komparatorów, co nie jest zgodne ze stanem aktualnym. Horyzont czasowy przyjęty w analizie to 2 lata. Według oszacowań wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji regorafenibu w omawianym wskazaniu będzie wiązać się ze zwiększeniem wydatków NFZ o ok. 7,1 mln PLN ( ) w pierwszym roku oraz 7,6 mln PLN ( ) w drugim roku analizy.

Wnioskodawca oszacował populację docelową na podstawie zrealizowanych świadczeń w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” oraz opinii jednego eksperta.

Wskazać należy, że zastępowanie sorafenibu regorafenibem w leczeniu III linii GIST będzie wymagać miesięcznie dodatkowego nakładu wysokości kilku tysięcy złotych (biorąc pod uwagę aktualne koszty obu terapii) w wysokości:

- w 1 roku oraz w 2 roku – bez uwzględnienia RSS dla leku Stivarga
- w 1 roku oraz w 2 roku – z uwzględnieniem RSS dla leku Stivarga

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

W przypadku objęcia refundacją leku Stivarga w ramach wnioskowanego programu zasadnym wydaje się aby poprzez pogłębienie RSS zapewnić cenę porównywalną do obecnie stosowanego sorafenibu w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Na chwilę obecną w ramach programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” w przypadku niepowodzenia terapii imatynibem oraz sunitynibem dostępny jest sorafenib, którego skuteczność nie została potwierdzona w żadnym randomizowanym badaniu. Zasadnym wydaje się aby w przypadku objęcia refundacją leku Stivarga we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z sugestią ekspertów klinicznych usunąć z programu lekowego sorafenib i zastąpić go lekiem o udowodnionej skuteczności na podstawie randomizowanego badania klinicznego.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie wykorzystujące możliwość obniżenia limitu finansowania, która będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykazano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie spowoduje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości przekraczającej szacunki przedstawione w analizie wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do omawianego wskazania 5 z nich (NCCN 2015, ESMO 2014, GEIS 2013, PUO 2013, SEOM 2012) odnosiło się do wnioskowanej technologii. Wszystkie one pozytywnie odnosiły się do jej stosowania.

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. W przypadku rekomendacji pCODR ERC 2014 jej ograniczeniem było zapewnienie efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Stivarga jest finansowany w 3 krajach (Austria, Luksemburg, Niemcy) UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). We wszystkich wymienionych 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*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-451(3)/AD/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl. Kod EAN 5908229302026 w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”

### **Piśmiennictwo**

1. Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2014
2. Rutkowski Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST).
3. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> (data dostępu 19.03.2015 r.)
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Stivarga (regorafenib), EAN 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”
5. Raport nr AOTMiT-OT-4351-1/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Analiza weryfikacyjna.