



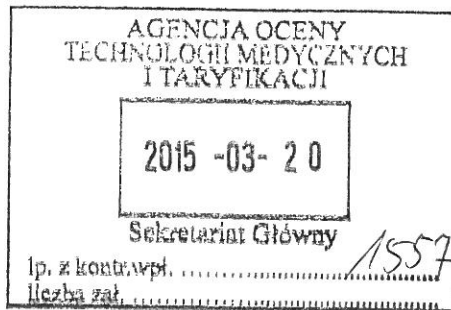
Pan

Dr n. med. Wojciech J. Matuszewicz

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**BHP/EA/AOTM-18/2015**

Szanowny Panie Prezesie,



W imieniu firmy Bayer Sp. z o.o. w załączeniu przekazuję uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4351-1/2015 dotyczącej oceny leku

*Stivarga (regorafenib), tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 5908229302026, w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”;*

wraz z deklaracją konfliktu interesów.

Jednocześnie chcielibyśmy zwrócić uwagę na fakt, że wnioskujemy o refundację leku Stivarga posiadając dane kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności, potwierdzające jego skuteczność w leczeniu GIST. Daje to możliwość zastąpienia terapii off-label terapią o udowodnionej skuteczności, przy czym nie wyklucza to możliwości ustalenia kosztów terapii lekiem Stivarga na zbliżonym do poziomu kosztów aktualnie refundowanej terapii, a daje natomiast zupełnie inne możliwości lekarzom i pacjentom.

Z poważaniem,

Sebastian Schubert

Dyrektor działu Market Access

Bayer Sp. z o.o.

Warszawa, dn. 19.03.2015

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

Sebastian Schubert  
sebastian.schubert@bayer.com  
Tel.: +48 22 5723949  
Fax.: +48 22 5723907

Sąd Rej. dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Gospodarczy  
KRS 0000035338  
NIP 526-00-19-068  
Kapitał zakładowy 151.339.000 zł

Bank Handlowy w Warszawie S.A.  
ul. Senatorska 16  
00-923 Warszawa  
sort code 10301508 SWIFT CITIPLPX  
91 10301508 0000000500642009 (PLN)  
50 10301508 0000000500642068 (EUR)

mBank S.A.  
Al. Jerozolimskie 174  
02-486 Warszawa  
sort code 11400000 SWIFT BREXPLPW  
74 11401010 0000307135001001 (PLN)

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	BIP – 004, analiza: AOTMiT-OT-4351-1/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Sebastian Schubert.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Stivarga, Regorafenib, tabl. powł., 40 mg, 84 tabl., EAN 5908229302026; w ramach uzgodnionego programu lekowego " Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15 C16 C17 C18 C20 C48).....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy 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. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole



Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Dyrektor działu Market Access Bayer Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI** .....

19.03.2015 r.

Sebastian Schubert  
Head of Market Access  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals  
Bayer sp. z o.o.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>Zgodnie z §2 <i>Rozporządzenia 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 (...)</i>, „informacje zawarte w analizach muszą być <b>aktualne na dzień złożenia wniosku</b>, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, <b>cen oraz poziomu i sposobu finansowania</b> technologii wnioskowanej i <b>technologii opcjonalnych</b>”.</p> <p>W związku z powyższym nieuprawnione jest twierdzenie zawarte w przedmiotowej AWA, iż analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją leku Stivarga®, nie zawierają porównania wnioskowanej technologii z refundowanym komparatorem, gdyż złożone zostały przed objęciem z refundacją leku Nexavar® w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, czyli w czasie kiedy Nexavar® nie był tzw. istniejącą praktyką.</p> <p>Pragniemy również zaznaczyć, iż w dotychczas opublikowanych analizach weryfikacyjnych dla innych technologii Agencja stała na stanowisku, iż niewłaściwe jest przyjmowanie w analizach dołączonych do wniosku założenia refundacji technologii opcjonalnej, gdy nie jest to zgodne ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. W takiej sytuacji Agencja dotychczas stała na stanowisku, iż taka technologia „mogłaby ewentualnie zostać wykorzystana jako komparator dodatkowy”.</p>
str. 8 tab. 1 oraz str.17	<p>Na podstawie aktualnych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu GIST nie można twierdzić, iż lek Stivarga® będzie zastępował lek Nexavar®, gdyż <b>sorafenib zalecany jest po niepowodzeniu leczenia regorafenibem</b> na co również wskazuje podsumowanie wytycznych przez autorów AWA: <b>„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”</b>.</p> <p>Wobec powyższego autorzy AWA nie powinni się kierować w wyborze komparatora opinią eksperta (wydaną już po objęciu refundacją w GIST leku Nexavar®) tym bardziej, że drugi ekspert na zapytanie AOTMiT, która technologia będzie zastąpiona przez wnioskowaną stwierdził „Brak”.</p>
str. 29, 33-34, 36 Tab. 17 i 18	<p>Pomimo powyżej przytoczonych faktów wskazujących na niezasadność wyboru leku Nexavar® jako komparator, autorzy AWA powołując się na wytyczne HTA podjęli próbę porównania skuteczności tych dwóch leków, jednakże:</p>

„Agencja nie odnalazła badań porównujących bezpośrednio lub też umożliwiających porównanie pośrednie regorafenibu z sorafenibem” gdyż:

- dla regorafenibu – dostępne jest randomizowane badanie kliniczne III fazy (Demetri 2013), poziom IIA według Klasyfikacji AOTM, z oceną maksymalną w skali Jadad, międzynarodowe, wieloośrodkowe (57 ośrodków) oraz z liczebnością badanej populacji – 199 pacjentów,
- dla sorafenibu – badanie prospektywne II fazy (Park 2012), jednoramienne, niekontrolowane, poziom IV według klasyfikacji AOTM, monokulturowe z populacji o charakterystyce metabolicznej nie przystającej do charakterystyki populacji polskiej (Korea), wieloośrodkowe (7 ośrodków), liczebność badanej populacji – mała (31 pacjentów).

Pomimo powyższego autorzy AWA próbują utrzymać status Nexavaru® jako komparatora i stwierdzają, iż w związku z tym:

„Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań jednoramiennych dla regorafenibu i sorafenibu o zbliżonej metodyce (George 2012 i Park 2012)”,

czyli badań II fazy odpowiednio dla regorafenibu i sorafenibu, **odrzucając tym samym badanie Demetri 2013 dla regorafenibu o znacznie wyższej wiarygodności** (randomizowane badanie kontrolowane przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby), na populacji prawie 200 pacjentów, by oprzeć się na wynikach z badania niekontrolowanego o populacji niewiele ponad 30 pacjentów.

**Takie działanie jest niespotykane w innych agencjach HTA**, a także może uniemożliwić podjęcie - Radzie Przejrzystości, Prezesowi AOTMiT, a później Ministrowi Zdrowia – racjonalnej decyzji, gdyż będzie ona oparta na wnioskach płynących z analizy dowodów naukowych o znacznej asymetrii ich wiarygodności.

Co więcej zestawienie wyników dla badań II fazy George 2012 i Park 2012 nie powinno mieć miejsca ze względu na heterogeniczność populacji:

„George 2012 (mediana 56 lat, zakres 25-76 lat) vs (Park 2012 (mediana 59 lat, zakres 31-78 lat) oraz odpowiednio stan sprawności wg ECOG (stopień 0 – 70%, stopień 1 – 30% vs stopień 0 – 29%, stopień 1 – 61%, stopień 2 – 10%)”.

Obiektywność i bezstronność wymagają stwierdzenia, że wnioskowanie o skuteczności leku refundowanego (sorafenib) jest ograniczone ze względu na ilość i jakość dowodów – jedno, małe, niekontrolowane badanie. Jakość i siła dowodów jednoznacznie wskazują na wybór regorafenibu wg zasad HTA.

<p>str. 54 Obliczenia własne Agencji; Tabela 28. Analiza kosztów- konsekwencji</p>	<p>Autorzy AWA przeprowadzili analizę ekonomiczną typu analizy kosztów-konsekwencji dla porównania kosztów terapii regorafenibem i sorafenibem zakładając tym samym, że skuteczność obu technologii jest porównywalna. Skutkiem tego toku postępowania jest konkluzja, iż cena regorafenibu powinna zostać skalkulowana na poziomie ceny sorafenibu.</p> <p>Warto tu zaznaczyć, iż autorzy AWA sami wielokrotnie w AWA stwierdzają: „wnioskowanie o skuteczności porównywanych leków jest znacznie ograniczone, obarczone niepewnością”, co powinno wykluczyć możliwość wnioskowania o konieczności ustalenia cen na tym samym poziomie.</p>
<p>Uwaga ogólna</p>	<p>Zdaniem autorów AWA względem leku Stivarga® we wnioskowanym wskazaniu zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, podczas gdy dla Stivargi® jest dostępne badanie randomizowane III fazy z próbą kontrolną, na podstawie którego lek ten został zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu a dla sorafenibu dostępne jest jedynie badanie II fazy bez próby kontrolnej, bez randomizacji przez co nie został zarejestrowany w leczeniu GIST i może być tylko stosowany off-label.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	<p>Brak uwag.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	<p>Brak uwag.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy 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. 696 z późn. zm.)



**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	Brak uwag.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	Brak uwag.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

