



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Stivarga (regorafenib) we wskazaniu
GIST jelita krętego
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

OT.422.112.2019

Data ukończenia: 31 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer AG) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.

Wykaz wybranych skrótów

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IM	imatynib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PDGFR	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet derived growth factor receptor)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
REG	regorafenib
SOR	sorafenib
SUN	sunitynib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tirosine kinase inhibitor)
VEGFR	receptor naczyniowego czynnika wzrostu (ang. receptors for vascular endothelial growth factor)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	10
4.1 Problem zdrowotny	11
4.2 Technologia oceniana	13
4.2.1 Charakterystyka ocenianej technologii	13
4.2.2 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego	14
5. Istotność stanu klinicznego	15
6. Efektywność kliniczna i praktyczna	16
6.1 Przegląd systematyczny Agencji	16
6.1.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego	16
6.1.2 Wyniki przeglądu systematycznego	16
6.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
6.2.1 Skuteczność	16
6.2.2 Bezpieczeństwo	17
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	17
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
8. Konkurencyjność cenowa	21
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
11. Piśmiennictwo	24
12. Załączniki	25
12.1 Strategie wyszukiwania publikacji	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

10.12.2019 r., PLD.46434.7003.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki

Wskazanie:

- GIST jelita krętego (ICD-10: C48) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z GIST jelita krętego, u którego przeprowadzono laparotomię z resekcją częściową jelita krętego z guzem, appendektomią, wycięciem guzków otrzewnej ściennej i trzewnej. Następnie, zostosowano leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, za każdym razem uzyskując ostatecznie progresję choroby – w przypadku leczenia sorafenibem stwierdzono zmiany naciekowe w zakresie miednicy małej. Pacjent przeszedł również operację niedrożności przewodu pokarmowego.

Oceniany produkt leczniczy jest zarejestrowany centralnie we wskazaniu dotyczącym GIST: w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem. Jakkolwiek, stan, w jakim obecnie znajduje się rozpatrywany pacjent – po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem – nie jest równoznaczny ze stanem wynikającym z zapisów zarejestrowanego wskazania leku dla GIST. Wynika to z faktu, że badania kliniczne, na których oparto rejestrację Stivargi w GIST – Demetri 2013 (RCT REG vs placebo, badanie typu *pivotal*) oraz badanie George 2012 (badanie dodatkowe, jednoramienne) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, jednak owe dalsze linie leczenia nie mogły obejmować:

- innych leków z grupy VEGFR z wyjątkiem sunitynibu w badaniu Demetri 2013,
- sorafenibu w badaniu George 2012 (ChPL Stivarga, EPAR Stivarga, Demetri 2013, George 2012).

Zatem rozpatrywany pacjent nie kwalifikowałby się do ww. badań, a efekty terapii regorafenibem w nich wykazane nie odnoszą się do niego.

Stivarga nie była dotychczas oceniana przez Agencję w rozpatrywanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

GIST (ang. gastrointestinal stromal tumours) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT stanowi najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowych. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, są powszechnie rozpoznawane dopiero od kilku/kilkunastu lat.

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. W Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie. Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55 – 65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku.

Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian: od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Objawy choroby są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”).

Wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej podstawą leczenia GIST jest leczenie chirurgiczne zmian resekcyjnych. W sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego lub w przypadku stwierdzenia postępu choroby po zabiegu – stosowanie leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynibu (dwukrotnie – w mniejszej dawce na początku, a w przypadku stwierdzenia progresji na tej dawce – w większej) i sunitynibu.

Istotność stanu klinicznego

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych na temat istotności ocenianego stanu klinicznego.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W toku przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia, które ze względu na znaczne przeleczenie rozpatrywanego pacjenta i zaawansowany etap jego choroby, a co za tym idzie – spodziewaną niewielką liczbę doniesień o dalszych możliwościach leczenia, były dość szerokie:

- populacja: pacjenci bez ograniczeń wiekowych, cierpiący na GIST przewodu pokarmowego bez ograniczeń w odniesieniu do lokalizacji zmiany pierwotnej i przerzutów, z chorobą zaawansowaną/ uogólnioną/ przerzutową po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem, bez ograniczeń w odniesieniu do wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.
- interwencja: regorafenib bez względu na dawkę.
- komparator: nie ograniczono.
- punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych, farmakokinetycznych.
- typ badań:
 - badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, bez względu na liczbę przeszukaných baz oraz liczbę autorów przeglądu, w tym przeglądy rejestrów badań klinicznych,
 - badania pierwotne – w pierwszej kolejności RCT, w przypadku ich braku – badania z niższych poziomów, kolejno: *quasi*-RCT, jednoramienne kliniczne, obserwacyjne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Otrzymało dwie opinie eksperckie na temat zasadności stosowania regorafenibu u rozpatrywanego pacjenta – jedną skrótową negatywną podającą jako argument podobieństwo regorafenibu do wcześniej zastosowanego sorafenibu, drugą pozytywną ze względu na m.in. młody wiek pacjenta, dobry stan ogólny i dobrą odpowiedź na zastosowane dotychczas leczenie, w tym regorafenib, który pacjent zaczął przyjmować w listopadzie br. samodzielnie go finansując. W przypadku regorafenibu brak jest wyników obrazowania radiologicznego ze względu na wczesny etap terapii. Druga opinia pochodzi od eksperta, w którego klinice prowadzony jest obecnie pacjent.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 cykli terapii lekiem Stivarga wyniesie ████████ brutto.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na czas zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnych opinii eksperckich odnośnie liczby pacjentów w Polsce potencjalnie kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w sposób analogiczny do rozpatrywanego pacjenta. Nie odnaleziono również żadnych precyzyjnych danych epidemiologicznych w literaturze na ten temat. Wobec powyższego odstąpiono od analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Odnaleziono wytyczne zalecające stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to u rozpatrywanego pacjenta – w III linii leczenia po sunitynibie. Jeśli chodzi o możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, wytyczne nie odnoszą się do takiej ścieżki terapeutycznej. Jedynie polskie wytyczne, które wskazują na regorafenib i opcjonalnie sorafenib do stosowania w III linii leczenia, jako inne możliwości, w tym dalszej, terapii wymieniają: leczenie zabiegowe, skojarzone i udział chorego w badaniach klinicznych czy w wybranych przypadkach – powrót do kontynuacji leczenia imatynibem. Wytyczne zagraniczne natomiast odnoszą się do IV i dalszych linii leczenia GIST po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

Na czas zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych odnoszących się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 10.12.2019 r., znak PLD.46434.7003.2019.1.AB, Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z GIST jelita krętego, u którego przeprowadzono laparotomię z resekcją częściową jelita krętego z guzem, appendektomią i wycięciem guzków otrzewnej ściennej i trzewnej. Następnie, zastosowano leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, za każdym razem uzyskując ostatecznie progresję choroby – w przypadku leczenia sorafenibem stwierdzono zmiany naciekowe w zakresie miednicy małej. Pacjent przeszedł również operację niedrożności przewodu pokarmowego.

Produkt leczniczy Stivarga nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ). Nie był też oceniany w Agencji wprost we wskazaniu wynikającym ze stanu rozpatrywanego pacjenta – GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem. Był natomiast oceniany w 2015 roku pod kątem ewentualnego włączenia w Program Lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, gdzie wówczas było i obecnie jest refundowane stosowanie imatynibu, sunitynibu i sorafenibu jako I, II i III, odpowiednio, linii leczenia farmakologicznego pacjentów z GIST. Zgodnie ze stanowiskiem Agencji zawartym w analizie weryfikacyjnej i podtrzymanym w późniejszej dyskusji z wnioskodawcą, regorafenib powinien być komparatorem dla sorafenibu, czyli stanowić III, konkurencyjną dla SOR, linię leczenia (AWA Stivarga, Uwagi Stivarga). Dodatkowe informacje, istotne ze względu na dostępne dowody dla regorafenibu w leczeniu GIST, przedstawiono również w rozdziale 4.2.2.

Ostatecznie, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali negatywne opinie na temat zasadności refundacji Stivargi w ramach ww. programu (RP Stivarga, PA Stivarga). Uzasadnienie tych opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Uzasadnienie negatywnych opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji odnośnie refundacji Stivargi w ramach Programu Lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” (RP Stivarga, PA Stivarga)

<p>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 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”</p>
<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że brak udowodnienia wyższej skuteczności regorafenibu nad sorafenibem, który jest lekiem obecnie refundowanym w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” 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 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” 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 wnioskowania.</p>
<p>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)”</p>
<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). W randomizowanym badaniu klinicznym porównującym REG z placebo (Demetri 2013) GRID wykazano istotną statystycznie różnicę w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie odnotowano natomiast 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. Na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku nieresekcyjnego/przerzutowego GIST po niepowodzeniu terapii sunitynibem i imatynibem zalecaną opcją terapeutyczną jest regorafenib, jednakże lek jest dotychczas finansowany ze środków publicznych jedynie w 3 krajach europejskich. Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że terapia regorafenibem jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od najlepszego leczenia wspomagającego. Terapia regorafenibem we wszystkich wariantach nie jest opłacalna. Natomiast oszacowane ceny progowe są niższe od wnioskowanej ceny produktu leczniczego. Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego niezależnie od przyjętego wariantu.</p>

Jak wskazano powyżej, obecnie w Polsce w ramach Programu Lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” istnieje możliwość stosowania sorafenibu w III linii leczenia, po niepowodzeniu stosowania imatynibu w I i sunitynibu w II linii (Obwieszczenie MZ). Sytuacja ta jest o tyle nietypowa, że sorafenib nie ma zarejestrowanego wskazania dotyczącego GIST, a jego refundacja w ww. programie oparta jest m.in. o wyniki niewielkiego populacyjnie (n=31) badania jednoramiennego (u pacjentów z GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, możliwe również było stosowanie innych terapii po IM i SUN). Zauważyć przy tym należy, że sorafenib w leczeniu GIST podlegał w Agencji kilku już ocenom począwszy od 2013 roku – wówczas i już wcześniej (od 2012 roku wg dostępnych źródeł) stosowany był w ramach Programu Chemioterapii Niestandardowej. Za każdym razem – w 2013, 2014 2016 i w kwietniu 2019 roku – oceny te skutkowały wydaniem pozytywnych opinii Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w sprawie dalszej refundacji sorafenibu w GIST: początkowo w ramach Programu Chemioterapii Niestandardowej, ostatecznie w ramach wcześniej wspomnianego programu lekowego (ChPL Nexavar, AOTM-DS-431-26/27-2013, Rek 184/2013, Rek 185/2013, St 272/2013, St 273/2013, AOTM-DS.-431-01-2014, Rek 96/2014, St 108/2014, ORP 287/2014, OT.434.14.2016, ORP 138/2016, OT.4321.12.2019, ORP 106/2019).

4. Problem decyzyjny

W zleceniu MZ kodem ICD-10 przypisanym przez lekarza wnioskującego o ocenianą technologię – regorafenib w GIST jelita krętego – jest C48: nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Nie jest on zgodny z kodem ICD-10, który nie pojawia się we wniosku, a który odnosi się wprost do GIST jelita krętego – C17: nowotwór złośliwy jelita cienkiego, lub bardziej specyficznie – C17.2: jelito kręte (ICD-10 PL, ICD-10 WHO). Zdaniem analityków AOTMiT rozbieżność powyższa wynika z faktu, że wnioskujący o terapię lekarz nie wpisał kodu odnoszącego się do lokalizacji zmiany pierwotnej, tylko do aktualnego umiejscowienia przerzutów. Wskazuje na to jego zapis we wniosku o kolejnych etapach leczenia rozpatrywanego pacjenta – pierwszego: „Stan po laparotomii, resekcji częściowej jelita krętego z guzem, appendektomii, wycięciu guzków otrzewnej ściennej i trzewnej” i ostatnich: „(...) stan po terapii sorafenibem – progresja choroby – zmiany naciekowe w zakresie miednicy małej; stan po operacji niedrożności przewodu pokarmowego”.

Wobec powyższego, w niniejszym opracowaniu oceniano zastosowanie regorafenibu w leczeniu GIST jelita krętego jako nowotworu pierwotnego, a nie nieokreślonego nowotworu pierwotnego/GIST w przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Powyższe podpira fakt, że obecnie w Polsce funkcjonuje Program Lekowy odnoszący się do GIST przewodu pokarmowego, gdzie wymieniony jest kod C17: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, w ramach którego pacjenci mogą dostać terapię, które otrzymał rozpatrywany pacjent – imatynib, sunitynib i sorafenib (Obwieszczenie MZ).

Dodatkowo, wobec braku informacji o różnicach w sposobie leczenia farmakologicznego GIST przewodu pokarmowego ze względu na lokalizację, w niniejszym opracowaniu odnoszono się ogólnie do GIST przewodu pokarmowego, bez wskazania konkretnego umiejscowienia zmiany pierwotnej (PTOK 2019, Demetri 2013).

Ponadto, otrzymano skrótową opinią prof. ██████████ wyrażoną w korespondencji elektronicznej, wg której nie jest zasadne leczenie regorafenibem rozpatrywanego pacjenta. Ekspert wskazuje, że regorafenib jest lekiem bardzo podobnym do już zastosowanego u ww. pacjenta sorafenibu. W związku z tym, w tabeli poniżej zestawiono mechanizmy działania sorafenibu i regorafenibu na podstawie ich ChPL.

Tabela 2. Zestawienie mechanizmów działania sorafenibu i regorafenibu (ChPL Nexavar, ChPL Stivarga)

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Kod ATC	Mechanizm działania wg ChPL
Sorafenib (Nexavar)	L01XE05	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i> . Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza: CRAF , BRAF , BRAF^{V600E} , c-KIT i FLT-3 oraz w unaczynieniu guza: CRAF , VEGFR2 , VEGFR3 i PDGFR-beta .
Regorafenib (Stivarga)	L02XE21	Regorafenib silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej: VEGFR1 , -2 , -3 , TIE2 i onkogenezie: KIT , RET , RAF-1 , BRAF , BRAF^{V600E} , przerzutach: VEGFR3 , PDGFR , FGFR i odporności na guz – CSF1R . 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, podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego i wątrobowokomórkowych; prawdopodobnie aktywność ta obejmuje działanie przeciwangiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach <i>in vivo</i> regorafenib zmniejszył liczebność makrofagów związanych z nowotworem i 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.

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

GIST (ang. gastrointestinal stromal tumours) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT stanowi najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, są powszechnie rozpoznawane dopiero od kilku/kilkunastu lat.

Epidemiologia

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postaci o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion – w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie.

Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55 – 65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku.

Obraz kliniczny

Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian: od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów.

W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wielogniskowy rozsiew śródtrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przełyku (poniżej 5%).

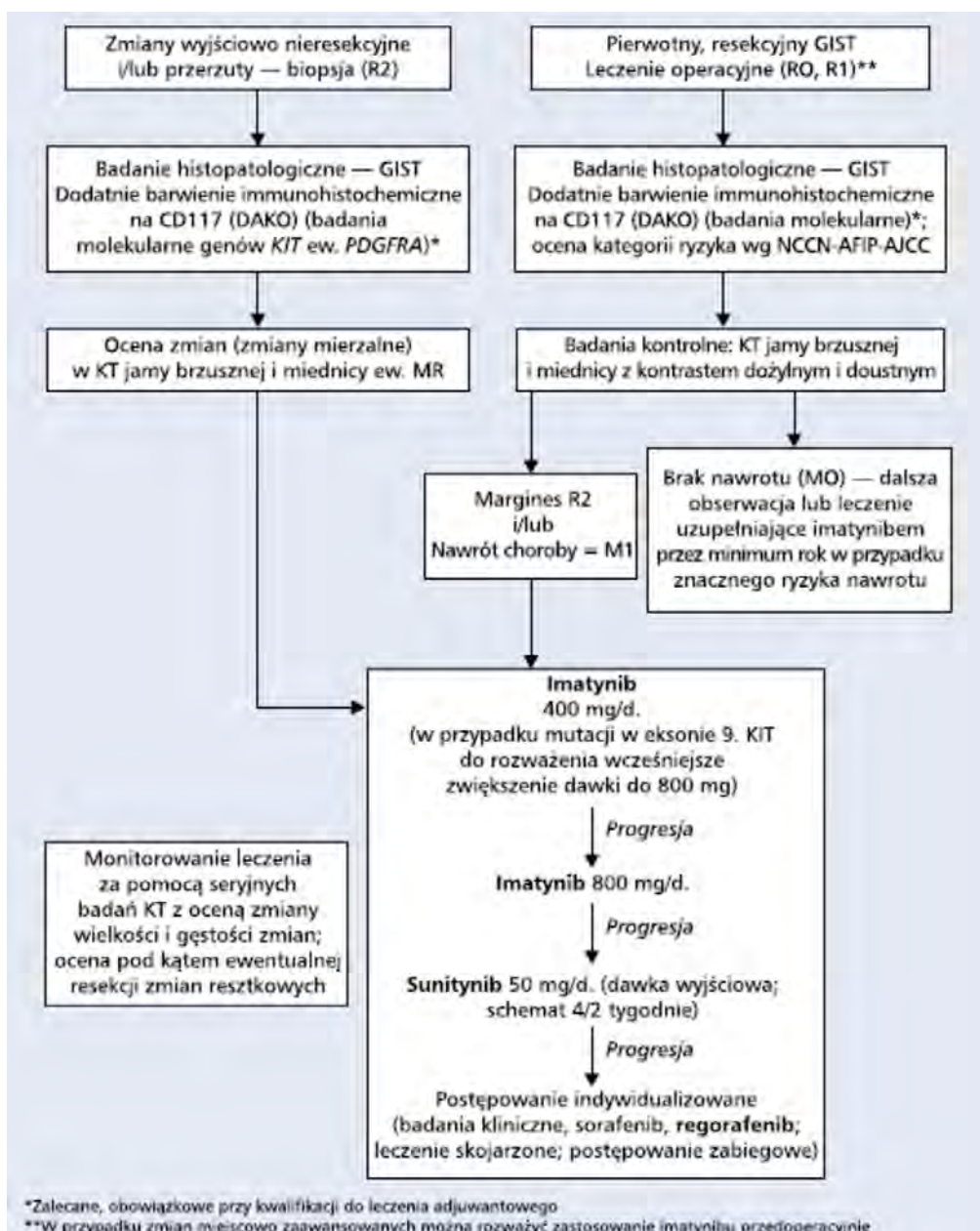
Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”).

Nawroty GIST po doszczętnej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. W ponad połowie przypadków występują przerzuty w wątrobie (izolowane lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnowym). Rozsiew śródtrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

Leczenie

Na poniższym schemacie zaprezentowano aktualne standardy w leczeniu GIST przewodu pokarmowego w Polsce wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Podstawą jest leczenie chirurgiczne zmian resekcyjnych. W sytuacji braku możliwości leczenia chirurgicznego lub w przypadku stwierdzenia postępu choroby po zabiegu – stosowanie leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynibu (dwukrotnie – w mniejszej dawce na początku, a w przypadku stwierdzenia progresji na tej dawce – w większej) i sunitynibu (PTOK 2019).

Wg informacji przedstawionych w zleceniu MZ, rozpatrywany w niniejszym opracowaniu pacjent prawdopodobnie przeszedł ścieżkę prawą, a następnie całą środkową wykorzystując w postępowaniu indywidualizowanym sorafenib jako ostatnie leczenie farmakologiczne (z zastrzeżeniem o braku szczegółowych danych o dawkach poszczególnych leków w zleceniu).



Rysunek 1. Algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) wg PTOK 2019

4.2 Technologia oceniana

4.2.1 Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Stivarga)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Stivarga, tabletki powlekane, 40 mg, 1 opak. po 84 tabl., kod EAN 05908229302026
Kod ATC	L01XE21 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
Substancja czynna	regorafenib
Oceniane wskazanie wg zlecenia MZ	GIST jelita krętego po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem (patrz również dodatkowe uwagi poniżej)
Dawkowanie wg zlecenia MZ	160mg 1× dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia wg zlecenia MZ	3 miesiące/3 cykle, każdy po 4 tygodnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Regorafen b 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), przerzutach (VEGFR3, PDGFR, FGFR) i odporności na guz (CSF1R). 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 regorafen b wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego, podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego i wątrobowokomórkowych; prawdopodobnie aktywność ta obejmuje działanie przeciwiangiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach in vivo regorafenib zmniejszył liczebność makrofagów związanych z nowotworem i wykazał właściwości przeciwprzerutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach in vitro oraz in vivo odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, u rozpatrywanego pacjenta na początku leczenia przeprowadzono laparotomię z resekcją częściową jelita krętego z guzem, appendektomią, wycięciem guzków otrzewnej ściennej i trzewnej. Następnie zostosowano leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, za każdym razem uzyskując ostatecznie progresję choroby – w przypadku leczenia sorafenibem stwierdzono zmiany naciekowe w zakresie miednicy małej. Pacjent przeszedł również operację niedrożności przewodu pokarmowego.

4.2.2 Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Oceniany produkt leczniczy jest zarejestrowany we wskazaniu dotyczącym GIST, jak zaprezentowano w tabeli poniżej, jakkolwiek stan, w jakim obecnie znajduje się rozpatrywany pacjent – po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem – nie jest równoznaczny ze stanem wynikającym z zapisów zarejestrowanego wskazania leku dla GIST: po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Wynika to z faktu, że badania kliniczne, na których oparto rejestrację Stivargi w GIST – Demetri 2013 (RCT REG vs placebo, badanie typu *pivotal*) oraz badanie George 2012 (badanie dodatkowe, jednoramienne) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, jednak owe dalsze linie leczenia nie mogły obejmować:

- innych leków z grupy VEGFR z wyjątkiem sunitynibu w badaniu Demetri 2013,
- sorafenibu w badaniu George 2012 (ChPL Stivarga, EPAR Stivarga, Demetri 2013, George 2012).

Zatem rozpatrywany pacjent nie kwalifikowałby się do ww. badań, a efekty terapii regorafenibem w nich wykazane nie odnoszą się do niego.

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego (ChPL Stivarga, Rejestr Stivarga)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 26.08.2013 (w raku jelita grubego) Data dopuszczenia do obrotu w wskazaniu dotyczącym GIST: 28.07.2014
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów: - z przerzutowym rakiem jelita grubego 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, <u>- z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem,</u> - z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.
Status leku sierocego	Nie w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem.

5. Istotność stanu klinicznego

Agencja wystosowała prośby o stanowisko do 10 ekspertów klinicznych. Na czas zakończenia prac na niniejszym opracowaniu nie otrzymano żadnej opinii o istotności ocenianego stanu klinicznego.

6. Efektywność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd systematyczny Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących rozpatrywanego zagadnienia, dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej Medline via PubMed, Embase via Ovid i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.12.2019 r. Zastosowano strategię możliwie jak najszersze, tj. ze słowami kluczowymi odnoszącymi się do GIST oraz regorafenibu. Zostały one przedstawione w rozdziale 12.

Po usunięciu duplikatów przeprowadzono selekcję tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów wybranych publikacji. Ze względu na znaczne przeleczenie rozpatrywanego pacjenta i zaawansowany etap jego choroby, a co za tym idzie – spodziewaną niewielką liczbę doniesień o dalszych możliwościach leczenia, kierowano się dość szerokimi kryteriami włączenia:

Populacja: pacjenci bez ograniczeń wiekowych, cierpiący na GIST przewodu pokarmowego bez ograniczeń w odniesieniu do lokalizacji zmiany pierwotnej i przerzutów (patrz rozdział 4.), z chorobą zaawansowaną/uogólnioną/przerzutową po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem oraz sorafenibem, bez ograniczeń w odniesieniu do wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

Interwencja: regorafenib bez względu na dawkę.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych, farmakokinetycznych.

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, bez względu na liczbę przeszukaných baz oraz liczbę autorów przeglądu, w tym przeglądy rejestrów badań klinicznych,
- badania pierwotne – w pierwszej kolejności RCT, w przypadku ich braku – badania z niższych poziomów, kolejno: *quasi*-RCT, jednoramienne kliniczne, obserwacyjne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków.

Inne: w bazach Medline via PubMed oraz The Cochrane Library włączano badania bez względu na język, opublikowane w postaci pełnego tekstu jak i tylko abstraktu, a także doniesienia o charakterze stron internetowych rejestrów badań klinicznych. W bazie Embase via Ovid, ze względu na dużą liczbę wyników i ograniczenia czasowe oraz kadrowe, wprowadzono ograniczenia do doniesień o badaniach tylko na ludziach, w języku tylko angielskim oraz tylko artykułów lub artykułów w druku (ang. article in press).

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że selekcji tytułów, abstraktów i pełnych tekstów dokonały wprawdzie dwie osoby, ale nie w sposób równoległy (tj. umożliwiający wzajemną korektę), tylko uzupełniający.

6.1.2 Wyniki przeglądu systematycznego

W toku przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia.

6.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Skuteczność

Nie dotyczy

6.2.1.2. Przeglądy systematyczne

Nie dotyczy.

6.2.2 Bezpieczeństwo

Nie dotyczy.

6.2.1.2. Przeglądy systematyczne

Nie dotyczy.

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Stivarga.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 4 800 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 636 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC), 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) i 374 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok, perforacja przewodu pokarmowego i zakażenie.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ból, zespół ręka-stopą, osłabienie/zmęczenie, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze i zakażenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga przedstawiono w tabeli poniżej. Są one sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów, a w celu opisanego określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane leku są pogrupowane według ich częstości występowania. Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie*				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				rogowiak kolczysto-komórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	leukopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja nadwrażliwości		
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie			
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, drżenie, neuropatia obwodowa		zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)	
Zaburzenia serca			niedokrwienie mięśnia sercowego		
Zaburzenia naczyniowe	krwotok*, nadciśnienie tętnicze		przełom nadciśnieniowy		tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia				
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności	zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, nieżyt żołądka i jelit	perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki		

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności amino-transferaz		ciężkie uszkodzenie wątroby*#		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół ręka-stopa**, wysypka	łyśnienie, sucha skóra, wysypka złuszcząca	zaburzenia paznokci rumień wielopostaciowy	zespół Stevensa Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/ zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne	utrata masy ciała	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)			

* zgłaszano przypadki śmiertelne

** erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa według terminologii MedDRA

według kryteriów dla polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI) opracowanych przez międzynarodową grupę roboczą ekspertów med. DILI

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenia, nie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga (patrz rozdział 4.2.2.). Tym samym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Jak wskazano wcześniej (patrz rozdział 4.), otrzymano skrótową opinię prof. ██████████, wg której „nie ma wskazań do tego leczenia i takiego wniosku. Regorafenib to lek bardzo podobny do sorafenibu, o podobnych właściwościach. Dysponuje dla tego chorego propozycją badania klinicznego aksytynib z awelumabem, to moja opinia”.

Opinię przedstawiła także Agencji prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, która na wcześniejszych etapach, tj. przed przekazaniem zlecenia z MZ do Agencji, pozytywnie odniosła się do zasadności leczenia rozpatrywanego pacjenta regorafenibem: „dnia 18 listopada 2019r. poparłam wniosek o wydanie zgody na pokrycie kosztów leczenia Pacjenta xxx lat 43 preparatem Stivarga w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej kierując się przesłankami, które przedstawię poniżej. Dodatkowymi argumentami za poparciem wniosku o wydanie powyższej zgody są młody wiek pacjenta oraz dobry stan ogólny WHO-1/2, ponadto dobra odpowiedź na zastosowane dotychczas leczenie:

- imatynib – czas do progresji 18 miesięcy,
- sunitynib – czas do progresji 9 miesięcy,
- sorafenib – czas do progresji 8 miesięcy.

Po progresji na sorafenibie zmiany naciekowe w zakresie miednicy małej spowodowały niedrożność przewodu pokarmowego. W trybie nagłym Pacjent był operowany w naszym Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej z dobrym efektem klinicznym.

Przesłanki, które wzięłam pod uwagę licząc na przychylną ocenę mojej opinii i wniosku o refundację regorafenibu u Pacjenta xxx są następujące:

Pacjent xxx otrzymał terapię sorafenibem od września 2018r. do maja 2019r. czyli w okresie, w którym w Polsce w III linii jest refundacja terapii sorafenibem, natomiast było niemożliwe zastosowanie w tym okresie regorafenibu, mimo zaleceń NCCN i ESMO oraz informacji z opracowania Nexavar (sorafenib) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: program lekowy: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD C15, C16, C17, C18, C20, C48)” z dnia 29.04.2016r.

W podsumowaniu zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z Agencji nr OT-4351-1/2015 wyniki badań jednoramiennych II fazy wskazują, że stosowanie regorafenibu oraz sorafenibu u pacjentów chorych na GIST wiąże się z uzyskaniem porównywalnych odsetków częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ regorafenibu w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS.

Mimo, że w zaleceniach NCCN i ESMO zaleca się w III linii po imatynibie i sunitynibie regorafenib to w realiach polskich mogliśmy podać w III linii tylko sorafenib. Biorąc powyższe pod uwagę, że regorafenib ma korzystniejszy wpływ na stabilizację choroby, korzyści kliniczne oraz medianę PFS, poparłam wniosek o refundację regorafenibu dla Pacjenta xxx.

Pacjent xxx rozpoczął terapię regorafenibem 22.11.2019r. – 1 cykl, a 20.12.2019r. – 2 cykl. Lek Pacjent finansuje z własnych środków.

Stwierdziliśmy znaczną poprawę stanu ogólnego Pacjenta po pierwszym kursie. Oceny radiologicznej nie wykonywaliśmy, ponieważ jest dopiero w trakcie 2 kursu leczenia regorafenibem.”

8. Konkurencyjność cenowa

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ). Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z med. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto i brutto 3 cykli leczenia wskazanych w zleceniu MZ.

Tabela 6. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 cykle po 4 tygodnie (3 opakowania po 84 tabletki)	84 tabletki, 40 mg	██████████	██████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 cykli terapii lekiem Stivarga wyniesie ██████████ brutto.

Na podstawie wytycznych klinicznych nie można było wskazać komparatora dla leku Stivarga.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na czas zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnych opinii eksperckich odnośnie liczby pacjentów w Polsce potencjalnie kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w sposób analogiczny do rozpatrywanego pacjenta. Nie odnaleziono również żadnych precyzyjnych danych epidemiologicznych w literaturze na ten temat. Wobec powyższego odstąpiono od analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 12-14.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie leczenia GIST po niepowodzeniu stosowania imatynibu, sunitynibu i sorafenibu. Odnaleziono 3 rekomendacje: PTOK 2019, ESMO 2018 i NCCN 2019. Ze względu na umiejscowienie w wytycznych regorafenibu wcześniej, bo już w III linii leczenia, po sunitynibie, zaprezentowano zalecenia począwszy od tego etapu terapii.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 Polska	Algorytm postępowania u chorych na GIST wg wytycznych PTOK 2019 został zaprezentowany na Rycinie 1 niniejszego opracowania. Wg nich, już od momentu wykazania progresji choroby po leczeniu sunitynibem, postępowanie z chorym ma charakter indywidualny. Wytyczne zalecają wówczas podanie regorafenibu, a sorafenibu – opcjonalnie wymieniając jako argument brak rejestracji leku w rozpatrywanym wskazaniu. Innymi możliwościami terapii na liniach od III i dalej, są: leczenie zabiegowe, skojarzone i udział chorego w badaniach klinicznych. W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii. W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).
ESMO 2018	Standardem w leczeniu pacjentów cierpiących na GIST po progresji na imatynibie i sunitynibie jest regorafenib w dawce 160mg dziennie przez 3 z 4 tygodni cyklu terapii [I, A]. Ponowne podanie lub kontynuacja podawania imatynibu pomimo progresji jest opcją [II, B].* Pacjenci z przerzutowym GIST powinni być rozważani pod kątem włączenia ich do badań klinicznych nad nowymi terapiami lub terapiami skojarzonymi.
NCCN 2019	W przypadku progresji choroby na imatynibie i sunitynibie zaleca się stosowanie regorafenibu (kat. 1). Jeśli choroba postępuje pomimo zastosowania imatynibu, sunitynibu i regorafenibu, należy rozważyć: - udział pacjenta w badaniu klinicznym lub - zastosowanie w oparciu o ograniczone dane: sorafenibu, nilotynibu, dasatynibu (dla pacjentów z mutacją D842V), pazopanbu lub ewerolimusu + TKI lub - najlepsze leczenie podtrzymujące z ponownym wprowadzeniem wcześniej stosowanego, dobrze tolerowanego i skutecznego TKI w celu złagodzenia objawów choroby (kat. 2A). #

* Poziom dowodów: I – dowody z minimum jednego, dużego RCT o dobrej metodologii lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności, II – dowody z małych RCT lub z dużych RCT z podejrzeniem popełnienia błędu (słabsza metodologia) lub z metaanalizy takich badań lub badań o udowodnionej heterogeniczności; Stopnie rekomendacji: A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, postępowanie silnie rekomendowane, B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, postępowanie ogólnie rekomendowane.

Kategoria 1: w oparciu o dowody z wysokiego poziomu, jest ogólny konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa, Kat. 2A: w oparciu o dowody z niższego poziomu, jest ogólny konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa

Jak wskazano wcześniej, wytyczne zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to u rozpatrywanego pacjenta – w III linii leczenia po sunitynibie. Jeśli chodzi o możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, wytyczne nie odnoszą się do takiej ścieżki terapeutycznej. Jedynie polskie wytyczne, które wskazują na regorafenib i opcjonalnie sorafenib do stosowania w III linii leczenia, jako inne możliwości, w tym dalszej, terapii wymieniają: leczenie zabiegowe, skojarzone i udział chorego w badaniach klinicznych czy w wybranych przypadkach – powrót do kontynuacji leczenia imatynibem. Wytyczne zagraniczne natomiast odnoszą się do IV i dalszych linii leczenia GIST po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

Na czas zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych odnoszących się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu. Otrzymane dwie opinie zaprezentowano w rozdziale 7.

11. Piśmiennictwo

ICD-10 PL	https://www.icd10.pl/index.php (dostęp 18.12.2019)
ICD-10 WHO	https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C15-C26 (dostęp 18.12.2019)
Obwieszczenie MZ	https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r (dostęp 18.12.2019)
PTOK 2019	http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf (dostęp 18.12.2019)
Demetri 2013	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, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2013;381:295-302.
ChPL Stivarga	file://aotmsrv/OT/sprawy_2019/422_opiniowanie_RDTL/OT.422.112.2019_Stivarga_[regorafenib]_C48_KD_KW_AS_MM_AD/Weryfikacja/ChPL_Stivarga_11.12.2019.pdf (dostęp 18.12.2019)
Rejestr Stivarga	https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/stivarga-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (dostęp 18.12.2019)
George 2012	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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30:2401-2407.
EPAR Stivarga	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stivarga-h-c-2573-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf
AWA Stivarga	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/AWA/004_AWA_OT_4351_1_Stivarga_GIST_2_015.03.13.pdf
Uwagi Stivarga	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3822-004-2015-zlc (dostęp 19.12.2019)
RP Stivarga	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP/U_9_102_150323_stanowisko_28_Stivarga_regorafenib_w_ref.pdf
PA Stivarga	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/REK/RP_19_2015_Stivarga.pdf
ATC WHO	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE&showdescription=no (dostęp 19.12.2019)
AOTM-DS-431-26/27-2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/RPT/DS_431_26-27_2013_sorafenib_ChN.pdf
Rek 184/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/REK/RP_184_2013_Sorafenib.pdf
Rek 185/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/309/REK/RP_185_2013_Sorafenib.pdf
St 272/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/SRP/U_42_660_131230_stanowisko_272_sorafenib_chem_niest.pdf
St 273/2013	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/309/SRP/U_42_661_131230_stanowisko_273_sorafenib_chem_niest.pdf
AOTM-DS-431-01-2014	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/RPT/020_RPT_DS_431_01_2014_sorafenib_C16_C17.8_2014.04.07.pdf
Rek 96/2014	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/REK/RP_96_2014_sorafenib.pdf
St 108/2014	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/SRP/U_11_166_140328_stanowisko_108_sorafenib_C16_C17.8_chem_niest.pdf
ORP 287/2014	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/225/ORP/U_34_570_140922_opinia_287_sorafenib_off_label.pdf
OT.434.14.2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/093/RPT/OT.434.14.2016_Nexavar_GIST.pdf
ORP 138/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/093/ORP/U_15_178_20160516_opinia_138_Nexavar_off_label.pdf
OT.4321.12.2019	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RTP/19.03.28_ot.4321.12.2019_sorafenib_gist_off_label_lb.pdf
ORP 106/2019	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_135_190415_o_106_sorafenibum_off_label_cykl.pdf
ChPL Nexavar	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 20.12.2019)

11	"Gastrointestinal Stromal Neoplasm*".ab,kw,ti.	9
12	"Gastrointestinal Stromal Sarcoma*".ab,kw,ti.	18
13	GIST.ab,kw,ti.	11224
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	20764
15	5 and 14	643
16	limit 15 to (human and english language)	601
17	limit 16 to (article or article in press)	202

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 12.12.2019 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	(regorafenib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	438
#2	(Stivarga):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
#3	#1 or #2	438
#4	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	131
#5	(gastrointestinal stromal tumors):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	490
#6	(gastrointestinal stromal tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	490
#7	(gastrointestinal stromal tumor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	471
#8	(gastrointestinal stromal tumours):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	490
#9	(gastrointestinal stromal tumour):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	490
#10	(gastrointestinal stromal tumour*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	99
#11	(gastrointestinal stromal cancers):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#12	(gastrointestinal stromal cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#13	(gastrointestinal stromal cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
#14	(gastrointestinal stromal carcinomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#15	(gastrointestinal stromal carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#16	(gastrointestinal stromal carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#17	(gastrointestinal stromal neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#18	(gastrointestinal stromal neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#19	(gastrointestinal stromal neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#20	(gastrointestinal stromal sarcomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#21	(gastrointestinal stromal sarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#22	(gastrointestinal stromal sarcoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88
#23	(GIST):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	497
#24	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	676
#25	#3 and #24 (Word variations have been searched)	71