



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Stivarga (regorafenib) we wskazaniu
GIST dwunastnicy (ICD-10 C17)**
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

OT.422.57.2020

Data ukończenia: 8 czerwca 2020

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
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
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. tyrosine kinase inhibitor)
VEGFR	receptor naczyniowego czynnika wzrostu (ang. receptors for vascular endothelial growth factor)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1 Podsumowanie	5
2 Problem decyzyjny	6
2.1 Problem zdrowotny.....	6
2.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek.....	7
2.3 Oceniana interwencja.....	8
3 Efektywność kliniczna i praktyczna	9
3.1 Przegląd systematyczny Agencji.....	9
3.1.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego	9
3.1.2 Wyniki przeglądu systematycznego.....	9
3.1.3 Opis badań włączonych do przegląd	9
3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	9
3.2.1 Skuteczność.....	9
3.2.2 Bezpieczeństwo	9
3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	9
4 Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	12
5 Konkurencyjność cenowa	13
6 Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	14
7 Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	15
8 Piśmiennictwo	17
9 Załączniki.....	18

1 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg, we wskazaniu: GIST dwunastnicy 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 dwunastnicy, u którego zastosowano leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

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 kinaz 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.

Istotność stanu klinicznego

Wg ekspertów klinicznych skutki następstw ocenianej choroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Eksperti kliniczni odnieśli się pozytywnie do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Stivarga wyniesie [REDACTED]

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

Eksperti kliniczni oszacowali wielkość populacji docelowej mieszczącą się w zakresie 10-200 osób rocznie. Koszty związane z finansowaniem przez 3 miesiące wnioskowanej technologii wskazanej populacji mogą wynosić [REDACTED]

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to u rozpatrywanego pacjenta – w III linii leczenia po sunitynibie. wytyczne nie odnoszą zastosowania regorafenibu po wcześniejszym leczeniu imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

Mając na uwadze informacje dot. wcześniejszego leczenia u rozpatrywanego pacjenta, zapisy wytycznych klinicznych oraz opinie ekspertów klinicznych uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

2 Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.05.2019 r., znak PLD.4530.1354.2020.AK, 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 dwunastnicy (ICD10: C17) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. zlecenia, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z GIST dwunastnicy, u którego zastosowano leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

Produkt leczniczy Stivarga był oceniany w Agencji (nr BIP 299/2019) w zbliżonym wskazaniu (GIST jelita krętego u pacjenta po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie dla tego wniosku.

Regorafenib był również 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).

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

2.1 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 wieloogniskowy 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

śródotrzewnowym). Rozsiew śródotrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

Leczenie

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).

2.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	Wynieniono objawy zaawansowanej choroby nowotworowej w tym objawy zaawansowanego/przerzutowego GIST	O ile nie zostanie zastosowany, może spowodować jak wyżej

2.3 Oceniana interwencja

Tabela 2. 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
Wnioskowane wskazanie	GIST dwunastnicy po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i sorafenibem (patrz również dodatkowe uwagi poniżej)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>W monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 anti-VEGF lub anti-EGFR, - z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem, - z rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem.
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia wg zlecenia MZ	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 przeciwo proliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach in vivo regorafenib zmniejszył liczebność makrofażów 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.</p>

Dodatkowe uwagi:

Oceniany produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem. Mając na uwadze, że wniosek dotyczy pacjenta u którego dodatkowo zastosowano jako III linię leczenia sorafenib, wskazanie wnioskowe jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

3 Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1 Przegląd systematyczny Agencji

3.1.1 Opis metodyki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ewerolimusu w leczeniu raka neuroendokrynnego przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.06.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z GIST przerowu pokarmowego z chorobą zaawansowaną/uogólnioną/przerzutową po nieopowdzeniu leczenia imatyn bem, sunityn bem oraz <u>sorafen bem</u>	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	regorafenib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	-
Rodzaj badania (S)	Nie ograniczono	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w pełnym tekście, publ kacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2 Wyniki przeglądu systematycznego

W toku przeprowadzonego przez analityków Agencji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

3.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy.

3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.2.1 Skuteczność

Nie dotyczy

3.2.2 Bezpieczeństwo

Nie dotyczy.

3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Dr n. med. Wiesław Bal: „Odsetek kontroli choroby ok. 50% (pojedyncze obiektywne odpowiedzi); mediana przeżyć wolnych od progresji choroby 4,8-10 miesięcy. Źródło: Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) – 2018, P.Rutkowski, A. Szumera-Ciećkiewicz, Onkol Prakt Klin Edu 2018;4(6); 487-496”.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż: „W badaniu III fazy GRID, które przeprowadzono w 57 ośrodkach w 17 krajach, a dotyczyło chorych z potwierdzonym GIST po niepowiedzeniu stosowaniu imatynibu i sunitynibu. W badaniu tym uczestniczyli również pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia. Warunkiem było nie otrzymywanie po sunitynibie leków antyangiogennych. Pierwszorzędowym punktem końcowym, czyli efektem klinicznym zdefiniowanym na etapie projektowania badania, był czas przeżycia wolny od progresji ocenianej wg RECIST. Drugorzędowym punktem końcowym były całkowite przeżycie OS. Oceniono 4 krotnie dłuższą medianę PFS w grupie otrzymującej regorafenib w stosunku do grupy placebo (4,8m/0,9m). Odsetek kontroli choroby wyniósł 52,6% w stosunku do 9,1% w grupie z placebo.”

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Stivarga

Mając na uwadze brak odnalezienia danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania regorafenibu we wnioskowanym wskazaniu tj. GIST dwunastnicy po wcześniejszym leczeniu imatynibem, sunitynibem, sorafenibem, poniżej, w celach poglądowych, przedstawiono dane umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stivarga.

Należy mieć przy tym na uwadze, że populacja opisywana w badaniu rejestracyjnym nie odpowiada wnioskowanemu wskazaniu. Wynika to z faktu, że badania kliniczne, na których oparto rejestrację Stivargi w GIST – GRID (Demetri 2013, RCT REG vs placebo, badanie typu pivotal) 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.

Informacje dotyczące skuteczności

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (GRID) z udziałem pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), uprzednio leczonych 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynib i sunitynib).

Analizę pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności - przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival, PFS) - przeprowadzono po 144 zdarzeniach PFS (ocena centralna zaślepiona). Oceniano również drugorzędowe punkty końcowe, w tym czas do progresji (ang. time to progression, TTP) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) (analiza okresowa).

Zrandomizowano w sumie 199 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care, BSC; n=133) doustnie raz na dobę, a druga grupa placebo oraz BSC (n=66); czas podawania leku wynosił 3 tygodnie, po których następował 1 tydzień bez leczenia. Średnia dobową dawką otrzymanego regorafenibu wynosiła 140 mg.

Pacjenci kontynuowali leczenie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjentom otrzymującym placebo, u których wystąpiła progresja choroby, zaoferowano otwarte leczenie regorafenibem (opcja cross-over). Pacjentom otrzymującym regorafenib, u których wystąpiła progresja choroby i dla których według opinii badacza leczenie regorafenibem zapewniało korzyści kliniczne, zaoferowano możliwość kontynuowania otwartego leczenia regorafenibem.

Spśród 199 randomizowanych pacjentów, u których średnia wieku wynosiła 58 lat, 64% stanowili mężczyźni, 68% należało do rasy kaukaskiej, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. performance status, PS) 0 lub 1 wg ECOG. Mediana całkowitego czasu od ostatniej progresji lub nawrotu do randomizacji wynosiła 6 tygodni.

Regorafenib oraz BSC prowadziły do znamiennego lepszego PFS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz BSC, przy czym współczynnik ryzyka wynosił 0,268 (95% CI 0,185; 0,388), a mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$). Względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było zmniejszone o około 73,2% u pacjentów leczonych regorafenibem w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo. Zwiększenie PFS było spójne niezależnie od wieku, płci, obszaru geograficznego, wcześniejszych metod leczenia, stanu sprawności wg ECOG.

TTP było znamienne dłuższe u pacjentów otrzymujących regorafenib oraz BSC niż u pacjentów otrzymujących placebo oraz BSC, przy czym współczynnik ryzyka wynosił 0,248 (95% CI 0,170; 0,364), a mediana TTP wyniosła 5,4 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$).

HR analizy OS wynosił 0,772 (95% CI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; mediana OS nie była osiągnięta w żadnej grupie) 85% pacjentów, początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo po progresji otrzymało leczenie regorafenibem.

Ponadto 56 pacjentów otrzymujących placebo oraz BSC otrzymało otwarte leczenie produktem leczniczym Stivarga po cross-over po progresji choroby i łącznie 41 pacjentów otrzymujących produkt Stivarga oraz BSC kontynuowało leczenie produktem Stivarga po progresji choroby. Mediana drugorzędowego PFS (zmierzona według oceny badacza) wynosiła odpowiednio 5,0 i 4,5 miesiąca

Informacje dotyczące bezpieczeństwa

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 zakażenia.

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

Działania niepożądane leku występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów, krwotok, nadciśnienie tętnicze, dysfonia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności amino-transferaz, zespół ręka-stop, wysypka, osłabienie, zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie, ból głowy, drżenie, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, nieżyt żołądka i jelit, łysienie, sucha skóra, wysypka złuszcząca, skurcze mięśni, białkomocz, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)

4 Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenia, nie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Stivarga (patrz rozdział 2.3). Tym samym, dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

W opiniach ekspertów klinicznych:

dr n. med. Wiesław Bal: „*Umiarkowana korzyść, niewielkie ryzyko*”,

dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż: „*U chorego stosowano sorafenib sorafenib (też ma działanie antyangiogenne – hamuje aktywność docelowych czynników zlokalizowanych w komórce guza w unaczynieniu guza), po sunitynibie ale tylko miesiąc, więc można przyjąć, że warunek rekturacji zgodny z badaniem GRID był spełniony*”.

5 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 miesięcy leczenia wskazanych w zleceniu MZ. Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowane raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku [ChPL Stivarga].

Tabela 4. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

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 miesiące 3 opakowania po 84 tabletki	84 tabletki, 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Stivarga wyniesie [REDACTED]

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów brak jest alternatywnego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu.

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

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych roczna liczebność populacji docelowej może wynosić

- 100-200 osób (dr n. med. Wiesław Bał)
- 10 pacjentów (dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż)

Nie odnaleziono innych danych pozwalających oszacować populację docelową.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów 3 miesięcznej terapii uwzględniając liczebność pacjentów na poziomie 10 i 200 rocznie.

Tabela 5. Oszacowania wpływu na budżet dla 3-miesięcznych terapii [zł]

Koszt brutto wnioskowanej terapii dla 1 pacjenta	Koszt brutto wnioskowanej terapii dla 10 pacjentów	Koszt brutto wnioskowanej terapii dla 200 pacjentów
██████████	██████████	██████████

Koszty związane z finansowaniem przez 3 miesiące wnioskowanej technologii wskazanej populacji mogą wynosić

████████████████████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu trwania leczenia.

7 Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 03.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnośnie leczenia GIST po niepowodzeniu stosowania imatynibu, sunitynibu i sorafenibu. Odnaleziono 3 rekomendacje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020.

Ze względu na umiejscowienie w wytycznych regorafenibu wcześniej, bo już w III linii leczenia, po sunitynibie, zaprezentowano zalecenia począwszy od tego etapu terapii.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 Polska	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 Europa	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 2020 Świat	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: -zastosowanie riprapenbu - 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

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to u rozpatrywanego pacjenta – w III linii leczenia po sunitynibie. Wytyczne nie odnoszą się do możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem. 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.

Wg opinii ekspertów klinicznych:

dr n. med. Wiesław Bal: „*Leczenie objawowe*”,

dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż: „*Chorzy z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym nowotworem złośliwym typu GIST są leczeni zgodnie z kryteriami włączenia w ramach programów lekowych finansowanych przez NFZ w I linii leczenia imatynibem, w drugiej linii sunitynibem i kolejnej linii opartej o sorafenib. Po wyczerpaniu w/w terapii brak możliwości zastosowania dalszego leczenia*”.

Mając na uwadze informacje dot. wcześniejszego leczenia u rozpatrywanego pacjenta, zapisy wytycznych klinicznych oraz opinie ekspertów klinicznych uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

8 Piśmiennictwo

- raport AOTMiT nr OT.422.112.2019** [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/RPT/OT.422.112.2019_Stivarga_\[regorafenib\]_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/RPT/OT.422.112.2019_Stivarga_[regorafenib]_BIP.pdf)
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (dostęp 03.06.2020)
- PTOK 2019** http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf (dostęp 03.06.2020)
- 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. *Lancet*. 2013;381:295-302.
- ChPL Stivarga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 03.06.2020)
- NCCN 2020** Soft Tissue Sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2020
- ESMO 2018** P. G. Casali i wsp. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINES 2018*

9 Załączniki

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.06.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
#27	"Search ((((((regorafenib [Supplementary Concept]) OR regorafen b[Title/Abstract]) OR regorafenibum[Title/Abstract]) OR Stivarga[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((Gastrointestinal Stromal Tumors [Mesh]) OR Gastrointestinal Stromal Tumor[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumor*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumour[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumours[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumour*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasms[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancer[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancers[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancer*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinoma[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinomas[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinoma*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma*[Title/Abstract]) OR GIST[Title/Abstract])"	180
#26	"Search (((((((((((((((((((Gastrointestinal Stromal Tumors [Mesh]) OR Gastrointestinal Stromal Tumor[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumor*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumour[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Tumours[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasms[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Neoplasm*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancer[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancers[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Cancer*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinoma[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinomas[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Carcinoma*[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcomas[Title/Abstract]) OR Gastrointestinal Stromal Sarcoma*[Title/Abstract]) OR GIST[Title/Abstract]"	14117
#25	"Search GIST"	8744
#24	"Search Gastrointestinal Stromal Sarcoma**"	1407
#23	"Search Gastrointestinal Stromal Sarcomas"	1618
#22	"Search Gastrointestinal Stromal Sarcoma"	9468
#21	"Search Gastrointestinal Stromal Carcinoma**"	1170
#20	"Search Gastrointestinal Stromal Carcinomas"	1456
#19	"Search Gastrointestinal Stromal Carcinoma"	1456
#18	"Search Gastrointestinal Stromal Cancer**"	3932
#17	"Search Gastrointestinal Stromal Cancers"	9863
#16	"Search Gastrointestinal Stromal Cancer"	9863
#15	"Search Gastrointestinal Stromal Neoplasm**"	7584
#14	"Search Gastrointestinal Stromal Neoplasms"	10211
#13	"Search Gastrointestinal Stromal Neoplasm"	9531
#12	"Search Gastrointestinal Stromal Tumour**"	1688
#14	"Search Gastrointestinal Stromal Tumours"	9754
#10	"Search Gastrointestinal Stromal Tumour"	9747
#9	"Search Gastrointestinal Stromal Tumor**"	10438
#8	"Search Gastrointestinal Stromal Tumors"	9248
#7	"Search Gastrointestinal Stromal Tumor"	10416
#6	"Search 'Gastrointestinal Stromal Tumors' [Mesh]"	6297
#5	"Search (((regorafen b [Supplementary Concept]) OR regorafenib[Title/Abstract]) OR regorafenibum[Title/Abstract]) OR Stivarga[Title/Abstract]"	1091
#3	"Search regorafenibum"	1
#4	"Search Stivarga"	1091
#2	"Search regorafenib"	1090
#1	"Search 'regorafen b [Supplementary Concept]"	478

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 02.06.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
1	exp regorafen b/	3667
2	regorafen b.ab,kw,ti.	2307
3	regorafen bum.ab,kw,ti.	0
4	Stivarga.ab,kw,ti.	45
5	1 or 2 or 3 or 4	3866
6	exp gastrointestinal stromal tumor/	16843
7	"Gastrointestinal Stromal Tumor*".ab,kw,ti.	11204
8	"Gastrointestinal Stromal Cancer*".ab,kw,ti.	13
9	"Gastrointestinal Stromal Carcinoma*".ab,kw,ti.	1
10	"Gastrointestinal Stromal Neoplasm*".ab,kw,ti.	9
11	"Gastrointestinal Stromal Sarcoma*".ab,kw,ti.	19
12	GIST.ab,kw,ti.	11631
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	21253
14	5 and 13	679
15	limit 14 to (human and english language)	630
16	limit 15 to (article or article in press)	206

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 02.06.2020 r.)

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	(regorafenib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	465
#2	(Stivarga):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#3	#1 or #2	465
#4	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	146
#5	(gastrointestinal stromal tumors):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	341
#6	(gastrointestinal stromal tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	377
#7	(gastrointestinal stromal tumor*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#8	(gastrointestinal stromal tumours):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	353
#9	(gastrointestinal stromal tumour):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#10	(gastrointestinal stromal tumour*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108
#11	(gastrointestinal stromal cancers):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#12	(gastrointestinal stromal cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	229
#13	(gastrointestinal stromal cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	234
#14	(gastrointestinal stromal carcinomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#15	(gastrointestinal stromal carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62
#16	(gastrointestinal stromal carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#17	(gastrointestinal stromal neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	109
#18	(gastrointestinal stromal neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#19	(gastrointestinal stromal neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	149
#20	(gastrointestinal stromal sarcomas):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#21	(gastrointestinal stromal sarcoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70

#22	(gastrointestinal stromal sarcoma*);ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#23	(GIST);ti,ab,kw (Word variations have been searched)	450
#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	675
#25	#3 and #24 (Word variations have been searched)	73