



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Stivarga (regorafenib)
we wskazaniu
GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.13.2020

Data ukończenia: 23.09.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz skrótów

ADIC	doksorubicyna w połączeniu z dekarbazyną (schemat chemioterapii).
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsza opieka wspomagająca
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRC	rak kolorektalny (rak jelita grubego, część dystalna)
CSS	przeżycie specyficzne dla nowotworu
DCR	wskaźnik kontroli choroby
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GIST	guz podścieliskowy przewodu pokarmowego
HCC	rak wątrobowokomórkowy
HFSR	zespół ręka-stopa
KIT	receptor czynnika białek macierzystych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KT	tomografia komputerowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORP	opinia Rady Przejrzystości
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
PD	postępująca choroba
PDGFRA	receptor A czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PR	częściowa odpowiedź na leczenie

PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka
SD	stabilna choroba
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	12
3.3. Komentarz Agencji	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020, znak PLD.4530.2047.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 09.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg,

we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- zastosowane wcześniej terapie u pacjenta: imatynib (03.2017 – 03.2019), sunitynib (04.2019 – 11.2019), sorafenib (12.2019 – 05.2020).

W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla dalszych linii leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po uprzednim zastosowaniu w następujących po sobie liniach leczenia, stwierdzonej progresji i/lub nietolerancji leczenia imatynibem, sunitynibem, sorafenibem.

Produkt leczniczy Stivarga był oceniany dwukrotnie w Agencji w zbliżonych wskazaniach (GIST jelita krętego u pacjenta po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem oraz GIST dwunastnicy po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie dla tych wniosków w sprawie finansowania analizowanej technologii w ramach procedury RDTL.

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 odpowiednio I, II i III linia leczenia farmakologicznego pacjentów z GIST. Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali negatywne opinie na temat zasadności refundacji produktu leczniczego Stivarga w ramach ww. programu lekowego.

Problem zdrowotny

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozzrusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach KIT, kodujących błonowe receptory lub receptor. płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor α – PDGFRA). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem tej mutacji, jest wysoce swoista dla GIST.

GIST są rzadkim typem nowotworów, stanowiącym od 1% do 2% nowotworów przewodu pokarmowego ogółem. Szacunkowo w Polsce zapadalność roczna wynosi około 200-300 osób, obecnie w Rejestrze Klinicznym GIST odnotowano ponad 1 500 pacjentów.

Odsetek przeżyć pięcioletnich w zależności od wielkości zmiany, lokalizacji oraz indeksu mitotycznego wynosi 35–65%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk: dr n. med. Wiesława Bal, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy (ICD10: C17) (nr OT.422.57.2020), skutkiem następstw stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedną publikację Ługowska 2017, będącą opisem przypadku 62-letniej pacjentki z rozpoznaniem GIST, zlokalizowanym w ścianie żołądka, ze względu na charakterystykę zmian w typie GIST, treść zlecenia MZ dotyczącego GIST jelita czczego - części jelita cienkiego oraz schematy postępowania terapeutycznego, zdecydowano o przedstawieniu powyższego dowodu w raporcie.

U pacjentki zastosowano uprzednio leczenie obejmujące wykorzystanie imatynibu, sunitynibu oraz sorafenibu. Po pierwszym kursie leczenia regorafenibem zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną. Leczenie regorafenibem kontynuowano przez 10 miesięcy, do momentu stwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych. Uzyskano początkowo częściową odpowiedź na leczenie, a następnie stabilizację choroby.

W odniesieniu do wyników badania rejestracyjnego dla produktu Stivarga, opisanych w publikacji Demetri 2013 (w grupie regorafenibu osiągnięto medianę PFS wynoszącą 4,8 miesiąca oraz odsetki PR: 4,5%, SD: 71,4%), wyniki uzyskane przez pacjenta będącego przedmiotem opisu przypadku Ługowska 2017 są korzystne i wskazują na skuteczność zastosowanej interwencji.

Głównym obserwowanym działaniem niepożądanym był „zespół ręka-stopa” i biegunka w maksymalnym stopniu nasilenia: 2 wg skali CTC. Efekty uboczne obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stivarga przewyższają ryzyko, co do GIST, komitet CHMP zauważył, że prognoza jest pesymistyczna dla pacjentów, których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia, wykazano, że u tych pacjentów lek Stivarga opóźnia nasilenie się choroby.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Stivarga (mogące wystąpić u więcej niż 3 osób na 10) to ból, osłabienie, zmęczenie, utrata apetytu i spożywanie mniejszych posiłków, „zespół ręka-stopa” (wysypka i drętwienie dłoni i podeszew stóp), biegunka, zakażenie i nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi).

Najpoważniejsze działania niepożądane to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwawienie, perforacja w obrębie układu pokarmowego (powstanie otworu w ścianie jelita) oraz zakażenie.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Odnalezione dokumenty z wytycznymi 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 dołączone do wniosku dotyczące wcześniejszego leczenia u rozpatrywanego pacjenta oraz zapisy wytycznych klinicznych uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ z dnia 24.08.2020). Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące instrumentów podziału ryzyka, kosztów podania.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Z uwagi na prawdopodobną populację docelową jaką stanowią uczestnicy programu lekowego, u których zastosowano III kolejną linię leczenia (imatynib, sunitynib, sorafenib) szacunki populacji przeprowadzono w oparciu o załącznik do Uchwały Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r., zgodnie z którym liczba pacjentów w trzeciej linii leczenia w 2019 roku wyniosła 72 osoby.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 72 pacjentów przez 3 cykle terapii wyniesie: ██████████ zł brutto

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020, znak PLD.4530.2047.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 09.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane à 40 mg,

we wskazaniu: GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10: C17) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- zastosowane wcześniej terapie u pacjenta: imatynib (03.2017 – 03.2019), sunitynib (04.2019 – 11.2019), sorafenib (12.2019 – 05.2020).

W związku z czym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla dalszych linii leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po uprzednim zastosowaniu w następujących po sobie liniach leczenia, stwierdzonej progresji i/lub nietolerancji leczenia imatynibem, sunitynibem, sorafenibem.

Produkt leczniczy Stivarga był oceniany dwukrotnie w Agencji (nr BIP 299/2019 oraz 119/2020) w zbliżonych wskazaniach (GIST jelita krętego u pacjenta po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem oraz GIST dwunastnicy po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem). Zarówno Rada Przejrzystości (ORP 3/2020; ORP 145/2020) jak i Prezes Agencji (RPA 2/2020; RPA 68/2020) wydali pozytywne opinie dla tych wniosków.

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 odpowiednio I, II i III linia 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 linię leczenia (AWA 4/2015 Stivarga, Uwagi Stivarga).

Ostatecznie, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali negatywne stanowisko i rekomendację na temat zasadności refundacji produktu leczniczego Stivarga w ramach ww. programu lekowego (RPA 19/2015, SRP 28/2015).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C49.A3 - nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego, zlokalizowany w jelicie cienkim

Zlecenie MZ – ICD-10: C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego, GIST

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

Źródło: PTOK 2019

Epidemiologia

GIST są rzadkim typem nowotworów, stanowiącym od 1% do 2% nowotworów przewodu pokarmowego ogółem. W publikacji Soreide 2016 autorzy dokonali przeglądu 29 badań obejmujących 13 550 pacjentów z 19 różnych krajów z rozpoznaniem GIST w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2014. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres 10–100), przy stosunku mężczyzn do kobiet 1:1. Rozpoznanie GIST u 18% (zakres 5-40%) pacjentów było postawione w przypadkowych sytuacjach. Najczęściej GIST stwierdzono w żołądku (56%), następnie w jelicie

cienkim (32%), okrężnicy i odbytnicy (6%), przełyku (0,7%), a także w innych lokalizacjach (5,5%). Około 10%, maksymalnie do 30% GIST rozwija się do stadium nowotworu złośliwego. Zmiany o morfologii GIST występujące poza żołądkiem są związane z wyższym potencjałem złośliwości. Wzrost egzofityczny (na zewnętrznej ścianie przewodu pokarmowego) obserwuje się w 79% przypadków, rzadziej obserwowany jest wzrost masy nowotworowej skierowany do wewnątrz światła przewodu pokarmowego lub mieszany.

Najwyższe wskaźniki zapadalności (19–22 przypadki na milion mieszkańców rocznie) odnotowano w Hongkongu, Szanghaju, na Tajwanie i w Norwegii. Najniższą zapadalność odnotowano w prowincji Shanxi w Chinach: 4,3 przypadki na milion rocznie.

Szacunkowo w Polsce roczna zapadalność wynosi około 200-300 osób, obecnie w Rejestrze Klinicznym GIST odnotowano ponad 1 500 pacjentów.

Źródło: *Parab 2019, Rejestr Kliniczny GIST z siedzibą w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości w Centrum Onkologii w Warszawie*

Rokowanie

Odsetek przeżyć pięcioletnich w zależności od wielkości zmiany, lokalizacji oraz indeksu mitotycznego wynosi średnio 35–65%. W analizie SEER odsetek trzyletniego przeżycia specyficznego dla nowotworu (CSS) w chorobie bez stwierdzonych przerzutów do narządów odległych (M0*) wynosi 92,2%. Z kolei w chorobie zaawansowanej z przerzutami (M1*) odsetek przeżyć trzyletnich specyficznym dla nowotworu wynosi 61,9%.

* - zgodnie z klasyfikacją zaawansowania nowotworu TNM

Źródło: *Güller 2015*

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk dr n. med. Wiesława Bal, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy (ICD-10 C17) (nr OT.422.57.2020), skutkiem następstw stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

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

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Wiesław Bal 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	<i>Wymieniono objawy zaawansowanej choroby nowotworowej w tym objawy zaawansowanego/przerzutowego GIST</i>	<i>O ile nie zostanie [(zastosowane odpowiednie leczenie) – przypis Agencji], może spowodować jak wyżej</i>

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Stivarga]

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie	Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane, 40 mg, 1 opak. po 84 tabl.
Wnioskowane wskazanie	GIST jelita cienkiego (jelito czcze) (ICD-10 C17)
Wskazania zarejestrowane	<p>w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC), 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; z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem; z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC), którzy wcześniej byli leczeni sorafenibem
Wnioskowane dawkowanie	4x40 mg*
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia, 28 dni na każdy cykl leczenia

* przez 3 tyg., po których następuje 1 tyg. bez przyjmowania leku

Dodatkowe uwagi:

Oceniane wskazanie nie zawiera się wprost we wskazaniu rejestracyjnym, aczkolwiek jest zbieżne z zarejestrowanym – regorafenib po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Wniosek obejmuje pacjentów poddanych leczeniu zgodnym z obowiązującym w Polsce programem lekowym: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, według którego po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem w I linii, a następnie niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia sunitynibem w II linii, w III linii leczenia zastosowano sorafenib.

Zgodnie z treścią informacji dołączonych do zlecenia, wnioskowanym wskazaniem jest regorafenib w IV linii leczenia pacjenta z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania regorafenibu we wskazaniu nowotwór podścieliskowy jelita cienkiego wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.09.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego GIST IV linia leczenia, po uprzednim zastosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> • Imatynibu • Sunityn bu • Sorafenibu 	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	regorafenib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne • badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej • opisy serii przypadków • badania wtórne: • przeglądy systematyczne, metaanalizy 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, badania I fazy, przeglądy niesystematyczne, publikacje poglądowe
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w pełnym tekście, • publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, ze względu na zastosowaną definicję populacji w kryteriach włączenia zakładającą zastosowanie w populacji badanej III linii leczenia wnioskowanego wskazania. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono dowód naukowy dotyczący wnioskowanej populacji w postaci opisu przypadku – Ługowska 2017.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedną publikację Ługowska 2017, będącą opisem przypadku 62-letniej pacjentki z rozpoznaniem GIST, zlokalizowanym w ścianie żołądka, ze względu na charakterystykę zmian w typie GIST, treść zlecenia MZ dotyczącego GIST jelita czczego - części jelita cienkiego oraz schematy postępowania terapeutycznego, zdecydowano o przedstawieniu powyższego dowodu w raporcie.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Ługowska 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>- rodzaj badania: opis przypadku</p> <p>- okres obserwacji: 10 miesięcy</p> <p>- interwencja: regorafenib</p>	<p>Kobieta w wieku 62 lat, po przebytej częściowej gastrektomii w 2008 roku</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatynib w dawce 400 mg/dobę • Imatynib w dawce 800 mg/dobę • Sunityn b w dawce 25 mg/dobę • Sorafenib w dawce 800 mg/dobę • Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią ADIC

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Włączone do przeglądu badanie, będące opisem przypadku nie jest dowodem wysokiej jakości, nie określono dawki zastosowanej interwencji będącej przedmiotem oceny, nie podano również parametrów biochemicznych lub radiologicznych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności zastosowanej terapii.

Włączenie regorafenibu u opisywanej pacjentki nastąpiło po potwierdzonej progresji choroby i niepowodzeniu leczenia następującymi substancjami czynnymi:

- imatynibem w dawce standardowej (400 mg/dobę) oraz po eskalacji dawki (800 mg/dobę),
- sunitynibem w dawce zredukowanej ze względu na spodziewaną toksyczność leczenia (25 mg/dobę),
- sorafenibem w dawce standardowej (800 mg/dobę)
- imatynibem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii ADIC – antracykliny – doksorubicyna w połączeniu ze związkiem alkilującym – dekarbazyna.

Pacjentka wyraziła świadomą zgodę na proponowane leczenie regorafenibem, które w polskich warunkach refundacyjnych wymagało wykorzystania prywatnych środków finansowych pacjenta. Po pierwszym kursie leczenia zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną (*brak wskazania kryteriów diagnostycznych*). Pacjent kontynuował leczenie regorafenibem przez 10 miesięcy, do momentu stwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych. Uzyskując początkowo częściową odpowiedź na leczenie (PR), a następnie stabilizację choroby (SD).

Głównym obserwowanym działaniem niepożądanym był „zespół ręka-stopą” i biegunka w maksymalnym stopniu nasilenia: 2, zgodnie z klasyfikacją CDC. Efekty uboczne obserwowano najczęściej w trzecim tygodniu terapii.

Stosowanie regorafenibu przerwano z powodu dalszej, klinicznie istotnej progresji choroby, wykrytej w tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy właściwej.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Stivarga należą: zakażenia o nasileniu skutkującym zgonem, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów, ciężkie krwotoki, nadciśnienie tętnicze, dysfonia, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, „zespół ręka-stopą”, wysypka, osłabienie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W zasadniczym badaniu klinicznym fazy III, kontrolowanym placebo, pacjenci wcześniej otrzymali leczenie sorafenibem w leczeniu raka wądrobowokomórkowego HCC. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów, którzy przegrali leczenie sorafenibem z powodu toksyczności tej substancji czynnej lub tolerują tylko niską dawkę sorafenibu (< 400 mg na dobę). U tych pacjentów nie ustalono tolerancji na produkt leczniczy Stivarga.

- Zespół ręka-stopa (ang. hand-foot skin reaction, HFSR) lub erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa i wysypka to najczęściej obserwowane dermatologiczne działania niepożądane wywołane przez produkt leczniczy Stivarga, zespół ten charakteryzuje się zaczerwienieniem, zgrubieniem, występowaniu martwicy powierzchniowej tkanek lub niedoczulicy oraz złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp (czasami, incydentalnie występuje również na kolanach, łokciach i w innych miejscach).
- Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń krwotocznych o cięższym przebiegu, a niektóre z nich skutkowały zgonem.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga często obserwowano nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [ALT] i aminotransferazy asparaginianowej [AST] oraz stężenie bilirubiny). Zgłaszano ciężkie nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 4) oraz zaburzenia czynności wątroby z objawami klinicznymi (w tym także ze skutkiem śmiertelnym) dotyczące niewielkiego odsetka pacjentów.
- U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej).
- Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń, z których część była śmiertelna.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga zgłaszano występowanie perforacji i przetok przewodu pokarmowego (w tym także ze skutkiem śmiertelnym).
- Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego.
- Zgłaszano występowanie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) w związku z leczeniem produktem leczniczym Stivarga.
- Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy.
- Ponieważ produkty lecznicze o właściwościach przeciwnagiogennych mogą hamować lub zakłócać gojenie się ran, u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Stivarga ze względów bezpieczeństwa.
- Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń elektrolitowych (w tym hipofosfatemii, hipokalcemii, hiponatremii i hipokaliemii) i metabolicznych (w tym zwiększenie aktywności hormonu stymulującego tarczycę, lipazy i amylazy).

3.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie odpowiedniej jakości dowodów naukowych dotyczących stosowania regorafenibu jako monoterapii w populacji pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których zastosowano III linię leczenia następujące kolejno po sobie, zakładające wykorzystanie odpowiednio imatynibu, sunitynibu oraz sorafenibu poza wskazaniami ujętymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jako I, II i III linii leczenia systemowego. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że typowym postępowaniem zgodnym z międzynarodowymi wytycznymi jest zastosowanie terapii regorafenibem w III linii leczenia, tak jak zostało to ujęte we wskazaniach rejestracyjnych tego produktu. Sposób leczenia jaki został zastosowany we wnioskowanej populacji jest zgodny z obowiązującym w Polsce refundowanym programem lekowym.

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono publikację Ługowska 2017, będącą opisem przypadku, pacjentki poddanej leczeniu regorafenibem po poprzednim zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i sorafenibu. Jakość i sposób przedstawienia danych w publikacji jest niski, nie zostały podane kryteria, zgodnie z którymi można dokonać oceny faktycznej odpowiedzi na leczenie pacjenta, tym bardziej jego znaczącej poprawy klinicznej wskazanej przez autorów. Nie zawarto wartości żadnych parametrów biochemicznych i klinicznych pacjenta. Wynikiem skuteczności praktycznej regorafenibu w IV linii leczenia było uzyskanie 10-miesięcznego okresu częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz uzyskanie stanu stabilizacji choroby (SD). W celu oceny powyższego wyniku analitycy Agencji postanowili przytoczyć wyniki pochodzące z badania rejestracyjnego dla produktu Stivarga, zebrane w publikacji Demetri 2013. Badanie obejmowało pacjentów, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej doustnie regorafenib 160 mg na dobę (n=133) lub placebo (n=66) oraz najlepszą terapię wspomagającą w obu ramionach przez pierwsze 3 tygodnie każdego 4-tygodniowego cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (PFS). Po

progresji choroby pacjenci otrzymujący placebo mogli przejść na regorafenib. Drugorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR, rozumiane jako uzyskanie stabilnej choroby trwającej ≥ 12 tygodni plus odpowiedzi całkowitej lub częściowej). Z charakterystyki wyjściowej pacjentów wynika, że u 43,2% pacjentów było zastosowanie więcej niż 2 linie leczenia systemowego, co mogłoby częściowo odpowiadać populacji wnioskowanej, aczkolwiek w publikacji nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki dla tej grupy pacjentów, w kryteriach wyłączenia pacjentów z badania, znajduje się informacja, że pacjenci leczeni uprzednio sorafenibem mogli znajdować się w grupie badanej po spełnieniu odpowiednich wymagań związanych z przerwą od ostatniego podania sorafenibu do czasu przystąpienia do protokołu badawczego. Autorzy nie przedstawili wyników analizy w subpopulacjach poddanych uprzednio co najmniej dwoma liniami leczenia dla bezwzględnych wartości dotyczących DCR lub PFS. W związku z czym, przedstawiono wyniki dla całej grupy. Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w grupie regorafenibu i 0,9 miesiący w grupie placebo (HR 0,27; 95% CI 0,19–0,39; $p < 0,0001$; *interpretacja: zastosowanie regorafenibu średnio o 73% zmniejszyło szansę na wystąpienie zdarzenia jakim była progresja choroby w porównaniu do grupy placebo, zważywszy na szerokość przedziału ufności oraz wartość parametru p można stwierdzić, że model był istotny statystycznie*). Żaden pacjent w żadnej z grup nie miał pełnej odpowiedzi na leczenie, podczas gdy sześciu ze 133 pacjentów w grupie regorafenibu i jeden z 66 pacjentów w grupie placebo miało PR, dając ORR odpowiednio 4,5% i 1,5%. Odsetek SD jako najlepszej odpowiedzi (występującej w dowolnym czasie i przez dowolny czas) wyniósł 71,4% (95/133 pacjentów) w grupie regorafenibu i 33,3% (22/66 pacjentów) w grupie placebo.

W odniesieniu do wyników badania rejestracyjnego dla produktu Stivarga, opisanych w publikacji Demetri 2013, wyniki uzyskane przez pacjenta będącego przedmiotem opisu przypadku Ługowska 2017 są korzystniejsze i wskazują na skuteczność zastosowanej interwencji.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu jakim jest nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego GIST po niepowodzeniu lub nietolerancji poprzedniego leczenia obejmującego m.in. imatynib i sunitynib, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stivarga przewyższają ryzyko, i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu w UE. Co do GIST, Komitet CHMP zauważył, że prognoza jest pesymistyczna dla pacjentów, których choroba nasiliła się pomimo wcześniejszego leczenia. Wykazano, że u tych pacjentów lek Stivarga opóźnia nasilenie się choroby.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Stivarga (mogące wystąpić u więcej niż 3 osób na 10) to ból, osłabienie, zmęczenie, utrata apetytu i spożywanie mniejszych posiłków, zespół ręka-stop (wysypka i drętwienie dłoni i podeszew stóp), biegunka, zakażenie i nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi). Najpoważniejsze działania niepożądane to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwawienie, perforacja w obrębie układu pokarmowego (powstanie otworu w ścianie jelita) oraz zakażenie.

Według stanowisk dr n. med. Wiesława Bal, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, oraz dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST dwunastnicy (ICD-10: C17) (nr OT.422.57.2020), relacja korzyści do ryzyka dla preparatu Stivarga (regorafenib) stosowanego we wskazaniu GIST jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 22.09.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK* (<https://ptok.pl/>)
- europejskie: *European Society of Medical Oncology, ESMO* (<https://www.esmo.org/>)
- światowe: *USA – National Comprehensive Cancer Network NCCN*, (<https://www.nccn.org/>)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2017 (Polska)	<p>Wytyczne wskazują, że standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [I, A]. Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg stosowanej doustnie, jednorazowo w ciągu doby. W przypadku wystąpienia progresji choroby zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2×400 mg/d.). W przypadkach wystąpienia toksyczności III–IV stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg (2×300 mg/d.).</p> <p>W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii, jedynym zarejestrowanym lekiem, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib [I, A].</p> <p>Leczenie regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatyn b i sunitynib stanowi <u>zarejestrowaną opcję w ramach III linii postępowania [I, A].</u></p> <p>W Polsce możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenbu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego [II, A].</p> <p>W wytycznych odnaleziono również algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) przedstawiony na poniższym wykresie:</p> <p>*Zalecane, obowiązkowe przy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego **W przypadku zmian miejscowo zaawansowanych można rozważyć zastosowanie imatynibu przedoperacyjnie</p> <p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT; II. dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); <p>Siła rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> A. wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B. wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2018 (Europa)	<p>Zgodnie z wytycznymi imatynib jest standardowym leczeniem miejscowo zaawansowanej nieoperacyjnej i przerzutowej choroby [I, A], jak również pacjentów z przerzutami, u których wszystkie zmiany zostały resekowane. Standardowa dawka imatynibu to 400 mg na dobę [I, A], a u pacjentów z mutacją KIT w eksonie 9 wynosi 800 mg dziennie [III, B]. Leczenie imatynibem należy kontynuować tak długo jak jest ono tolerowane przez pacjenta [I, A]. Decyzja o resekcji przerzutów resztkowych powinna być podejmowana indywidualnie wraz z pacjentem [III, C]. W przypadku progresji guza przy dawce 400 mg imatynibu dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę [III, B] (z wyjątkiem mutacji niewrażliwych).</p> <p>W przypadku potwierdzonej progresji lub nietolerancji imatynibu, standardowym leczeniem drugiego rzutu jest sunitynib [I, A].</p> <p>Regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 z 4 tygodni jest standardową terapią trzeciego rzutu dla pacjentów, u których dochodzi do progresji lub stwierdza się brak odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A].</p> <p>Ponowna próba lub kontynuacja leczenia imatynibem po progresji, jest opcją terapeutyczną [II, B].</p> <p>Na poniższym wykresie przedstawiono algorytm postępowania w przerzutowym/zaawansowanym stadium GIST:</p> <p>Figure 2. Management of advanced/metastatic GIST. ^aSurgery of limited progression may be considered ^bIf previously treated with 400 mg imatinib. BSC, best supportive care; GIST, gastrointestinal stromal tumour; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor.</p> <p>Poziomy dowódów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym rezultatom, nigdy nie zalecane

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2.2020 (USA)	<p>Dla nieresekcyjnego lub przerzutowego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego GIST schemat leczenia podzielono na linie oraz zalecenia preferowane, inne rekomendowane, użyteczne w specjalnych sytuacjach. Zgodnie z wytycznymi w pierwszej linii można zastosować imatynib (kategoria zalecenia: I) lub awaprytyn b (II, A) w przypadku potwierdzenia obecności mutacji D842V PDGFRA na eksonie 18,</p> <p>W drugiej linii leczenia zalecany jest sunityn b (I).</p> <p>W trzeciej linii leczenia rekomendowaną opcją terapeutyczną jest regorafenib (I).</p> <p>Dalsze linie leczenia mogą obejmować ripetynib (II, A) oraz jako opcje alternatywne mogące być użyteczne w specjalnych sytuacjach wymienia się sorafenib, nilotynib, dasatyn b dla pacjentów z mutacją D842V PDGFRA, pazopanib, ewerolimus w skojarzeniu z imatyn bem/sunityn bem/regorafen bem lub awaprytynib w przypadku potwierdzenia obecności mutacji D842V PDGFRA na eksonie 18 (II, A).</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</p> <p><i>Kategoria 1 – wysoka jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 2A – niższa jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 2B – niższa jakość dowodów naukowych, konsensus panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 3 – niezależnie od poziomu dowodów, brak jednomyślnego stanowiska panelu ekspertów NCCN.</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; GIST – guz podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor); KT - tomografia komputerowa; PDGFRA - receptor A czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (platelet-derived growth factor A receptor); KIT - receptor czynnik białek macierzystych (mast/stem cell growth factor receptor); MR – rezonans magnetyczny; RCT – randomizowane badanie kliniczne; ESMO - European Society for Medical Oncology; BSC - najlepsza opieka wspomagająca; PD - postępująca choroba; PR - odpowiedź częściowa; SD - stabilna choroba; TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (tyrosine-protein kinase); NCCN – National Comprehensive Cancer Network

Odnalezione wytyczne jednoznacznie zalecają stosowanie regorafenibu wcześniej niż zaproponowano to we wnioskowanej populacji – w III linii leczenia po sunitynibie, za wyjątkiem wytycznych PTOK 2017, w których przywołano obowiązujący w kraju refundowany schemat leczenia w ramach programu lekowego, zgodnie z którym sorafenib stanowi III linię leczenia, a dowody na skuteczność mają niższy poziom niż te przemawiające za wykorzystaniem regorafenibu. W żadnym z dokumentów nie znaleziono informacji odnoszącej się do możliwości terapii regorafenibem po przeleczeniu GIST imatynibem, sunitynibem i sorafenibem.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Stivarga

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) ██████████ (brutto) ^A

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib (Obwieszczenie MZ z dnia 24.08.2020).

Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii wynosi: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące instrumentów podziału ryzyka, kosztów podania.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W oparciu o oszacowania ekspertów klinicznych przedstawionych w raporcie w raporcie Stivarga (regorafenib) dotyczącym wskazania GIST dwunastnicy (ICD-10 C17) (nr OT.422.57.2020), można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie od 10 do 200 osób. Jednak z uwagi na prawdopodobną populację docelową jaką stanowią uczestnicy programu lekowego, u których zastosowano III kolejne linie leczenia (imatynib, sunitynib, sorafenib) szacunki populacji przeprowadzono w oparciu o załącznik do Uchwały nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r., zgodnie z którym liczba pacjentów w trzeciej linii leczenia w 2019 roku wyniosła 72 osoby.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych kosztowych	Koszt 3 cykli brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 72 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 72 pacjentów przez 3 cykle terapii wyniesie: ██████████ zł brutto.

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Ługowska 2017 Ługowska I et al. (2017) Efficacy of regorafenib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – a case report., *Oncology in Clinical Practice*, 13(4), 177–180. <https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0022>.

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2018 Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. (2018) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, (29), Supplement 4, iv68-iv78, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095>.

NCCN 2.2020 Von Mehren M et al. (2020) NCCN Guidelines Version 2.2020 Soft tissue sarcoma, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf

PTOK 2017 Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. (2017) Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract*; 13, 181–201. <https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0025>.

Pozostałe publikacje

AWA 4/2015 Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)” AOTMiT-OT-4351-1/2015, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/AWA

ChPL Stivarga Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga (data ostatniej aktualizacji przez EMA 15.10.2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/stivarga-epar-product-information_pl

Demetri 2013 Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. et al. (2013) Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 381(9863):295-302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1).

Güller 2015 Güller U, Tarantino I, Cerny T, et al. (2015) Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer*.;15:557. Published 2015 Jul 30. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1554-9>

ORP 145/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 145/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/ORP

ORP 3/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/ORP

Parab 2019 Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. (2019) Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*.;10(1):144-154. <https://doi.org/10.21037/igo>

Raport nr. OT.422.57.2020 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD10: C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr BIP 119/2020)

Rejestr Kliniczny GIST z siedzibą w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości w Centrum Onkologii w Warszawie

- RPA 19/2015
Rekomendacja nr 19/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stivarga, regorafenib, tabl. powł, 40 mg, 84 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/REK
- RPA 2/2020
Opinia nr 2/2020 z dnia 9 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/299/REK
- RPA 68/2020
Opinia nr 68/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib), we wskazaniu: GIST dwunastnicy (ICD-10 C17), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/119/REK
- SRP 28/2015
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)”
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/SRP

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: Regorafenib[Supplementary Concept]	526
2	Search: Regorafenib[Title/Abstract]	1 136
3	Search: Stivarga[Title/Abstract]	31
4	Search: BAY 73-4506[Title/Abstract]	22
5	Search: (((Regorafenib[Supplementary Concept]) OR (Regorafenib[Title/Abstract])) OR (Stivarga[Title/Abstract])) OR (BAY 73-4506[Title/Abstract])	1 184
6	Search: Gastrointestinal Stromal Tumors[MeSH Terms]	6 380
7	Search: Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract]	5 186
8	Search: Tumor*[Title/Abstract]	1 472 785
9	Search: Neoplasm*[Title/Abstract]	276 845
10	Search: Sarcoma[Title/Abstract]	84 448
11	Search: Stromal[Title/Abstract]	91 067
12	Search: Gastrointestinal[Title/Abstract]	253 437
13	Search: ((Tumor*[Title/Abstract]) OR (Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Sarcoma[Title/Abstract])	1 699 046
14	Search: (((Tumor*[Title/Abstract]) OR (Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Sarcoma[Title/Abstract])) AND (Gastrointestinal[Title/Abstract]) AND (Stromal[Title/Abstract])	8 755
15	Search: ((Gastrointestinal Stromal Tumors[MeSH Terms]) OR (Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract])) OR (((Tumor*[Title/Abstract]) OR (Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Sarcoma[Title/Abstract])) AND (Gastrointestinal[Title/Abstract]) AND (Stromal[Title/Abstract])	10 464
16	Search: (((Gastrointestinal Stromal Tumors[MeSH Terms]) OR (Gastrointestinal Stromal Tumors[Title/Abstract])) OR (((Tumor*[Title/Abstract]) OR (Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Sarcoma[Title/Abstract])) AND (Gastrointestinal[Title/Abstract]) AND (Stromal[Title/Abstract])) AND (((Regorafenib[Supplementary Concept]) OR (Regorafenib[Title/Abstract])) OR (Stivarga[Title/Abstract])) OR (BAY 73-4506[Title/Abstract])	174