

**Regorafenib (Stivarga®)  
w nowotworach podścieliskowych  
przewodu pokarmowego (GIST)**

**Odpowiedź na pismo  
nr MZ-PLR-4610-943(2)/BR/14**



Warszawa

2015



**Autorzy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Bayer Sp. z o.o.  
Pharmaceuticals / Market Access  
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

---

<b>Wprowadzenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Uwaga 1 i 2</b> .....	<b>6</b>
<b>Uwaga 3</b> .....	<b>8</b>
<b>Uwagi dodatkowe 4-12</b> .....	<b>9</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>11</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>14</b>

## **Wprowadzenie**

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w piśmie MZ z dnia 09.02.2015 r. MZ-PLR-4610-943(2)/BR/14 (przesłane do MZ przez AOTM w piśmie o nr: AOTMiT-OT-4351-1/MPa/2015), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

## Uwagi 1 i 2

1. Opis metodyki badania zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie wskazuje, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, tj. nie przedstawiono odpowiednich danych odnośnie badania Grothey 2013 włączonego do analizy dodatkowej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia);

2. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia);

### Komentarz

Brakujące informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tab. 1. Odpowiedź na uwagę 1.**

Badanie	Hipoteza zerowa
Grothey 2013	superiority

**Tab. 2. Odpowiedź na uwagę 2.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Grothey 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS), zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej potwierdzonej klinicznie lub radiologicznie progresji choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective tumour response rate</i>, ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią;</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą, częściową lub stabilizacją choroby (ocena stabilizacji choroby musiała być wykonana co najmniej 6 tygodni po randomizacji);</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> Trzeciorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby;</li> <li>• jakość życia zależna od zdrowia;</li> <li>• wartości użyteczności zdrowia.</li> </ul>
Bruix 2013	bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zmiana parametrów laboratoryjnych; zmiana czynności życiowych; zmiany w skali Child–Pugh; elektrokardiografia);	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność (czas do progresji choroby; odsetek odpowiedzi obiektywnych; wskaźnik kontroli choroby; całkowite przeżycie);</li> <li>• farmakokinetyka.</li> </ul>
Eisen 2012	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR);	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite przeżycie (OS);</li> <li>• przeżycie bez progresji (PFS);</li> <li>• czas do wystąpienia progresji;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas trwania stabilizacji choroby;</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR) – stabilizacja choroby musiała trwać co najmniej 28 dni;</li> <li>• korzyść kliniczna (odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą, częściową lub stabilizacją choroby).</li> </ul>
Strumberg 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zmiana parametrów laboratoryjnych; zmiana czynności życiowych; elektrokardiogram);</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• progresja choroby.</li> </ul>	
Mross 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• farmakokinetyka;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakodynamika;</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul>
Sunakawa 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zmiana parametrów laboratoryjnych; zmiana czynności życiowych);</li> <li>• farmakokinetyka;</li> <li>• wstępna skuteczność leku (odpowiedź na leczenie).</li> </ul>	



### Uwaga 3

3. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, tj. nie przedstawiono danych odnośnie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w horyzoncie czasowym analizy (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

### Komentarz

Poniżej zamieszczono oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w horyzoncie czasowym analizy.

**Tab. 3 Oszacowanie wielkości populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w horyzoncie czasowym analizy.**

Populacja	1. rok refundacji (V 2015 – IV 2016)	2. rok refundacji (V 2016 – IV 2017)
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	3575*	3580*

\* założono, że liczba pacjentów z przerzutowym rakiem jelita kwalifikująca się do leczenia regorafenibem nie zmienia się w czasie, tj. wynosi 3500 pacjentów rocznie. Założenie wykonano ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie dynamiki wzrostu tej populacji.



## Uwagi dodatkowe 4-12

Agencja zwraca uwagę, iż analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dla leku Stivarga (regorafenib) powinny uwzględniać porównanie z technologią medyczną która najprawdopodobniej zostanie przez niego zastąpiona, tj. istniejącą praktykę.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym ogłoszonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r., w III linii leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) stosowany jest sorafenib (lek Nexavar, którego podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer). Jak zauważono w analizie wpływu na budżet sorafenib w nowotworach GIST był już wcześniej refundowany w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej, a ponadto uzyskał pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r w tym wskazaniu.

### Komentarz

Warto zaznaczyć, że w momencie składania wniosku (23.10.2014 r.) sorafenib nie był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.<sup>1</sup>, zgodnie z którym sorafenib został objęty refundacją w III linii leczenia GIST w ramach powyższego programu lekowego, weszło w życie w dniu 1. listopada 2014 r., czyli po złożeniu wniosku refundacyjnego dla leku regorafenib (Stivarga®).

Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w GIST takich organizacji jak Polska Unia Onkologii (PUO)<sup>2</sup>, European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>3</sup>, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>4</sup> rekomendowanym lekiem III linii jest regorafenib. Sorafenib, zgodnie z wytycznymi NCCN, jest rekomendowany w przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem, na równym poziomie co nilotynib, dazatynib i pazopanib. Ponadto autorzy wytycznych NCCN zwracają uwagę na ograniczone dowody kliniczne sorafenibu w leczeniu pacjentów z GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

Badaniem najwyższej wiarygodności sorafenibu w terapii GIST jest badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej - Park 2012<sup>5</sup>. Dodatkowo skuteczność sorafenibu stosowanego jako III-IV linia leczenia w zaawansowanych GIST opisano w dwóch retrospektywnych seriach przypadków – Kefeli 2013<sup>6</sup> i Montemurro 2013<sup>7</sup>. Natomiast skuteczność regorafenibu stosowanego w III linii leczenia zaawansowanych GIST oceniono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy Demetri 2013<sup>8</sup> oraz niekontrolowanym badaniu II fazy George 2012<sup>9</sup>.

Wyżej przedstawione dowody kliniczne dla regorafenibu i sorafenibu mają różny, nieprzystający poziom wiarygodności. Na podstawie powyższych badań nie można przeprowadzić porównania bezpośredniego ani pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa obu leków. Natomiast jedyne możliwe rozwiązanie, czyli zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa z dostępnych badań regorafenibu i sorafenibu, nie pozwoliłoby na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków co do przewagi jednego leku nad drugim, bądź równowagi między nimi.

Warto także nadmienić, że na dzień dzisiejszy sorafenib nie jest zarejestrowany w terapii GIST. Aktualne wskazania rejestracyjne sorafenibu to terapia raka nerkowokomórkowego, raka wątrobowokomórkowego oraz zróżnicowanego raka tarczycy.<sup>10</sup> Natomiast regorafenib w czerwcu 2014 został zarejestrowany przez EMA w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.<sup>11</sup>

Zgodnie z powyższym, podtrzymując wcześniejszy wybór komparatorów analiz HTA oraz niezasadność porównania regorafenibu z sorafenibem, uwagi 4-12 nie będą rozpatrywane.

## Uwaga dodatkowa do analizy progowej

Ponadto, w związku z publikacją na stronie internetowej GUS informacji o Obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012, zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 38 859 zł, obowiązujący próg opłacalności wynosi 119 577 zł, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację analizy ekonomicznej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności.

### Komentarz

Poniżej zamieszczono oszacowania z uwzględnieniem progu wynoszącego 119 577 zł/QALY.

Dołączono nowe pliki MS Excel zawierające model z uwzględnieniem nowego progu. Wartość progu zmieniono z 111 381 zł/QALY na 119 577 zł/QALY poprzez zmianę w kodzie makra 'Prog' w następującej linii: Range("H17").GoalSeek Goal:=119577. Makro znajduje się w module 2, po otwarciu konsoli VBA.

Tab. 4 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.

Perspektywa analizy	Wariant analizy	Cena progowa [zł]*
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Wspólna	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	

Tab. 5 Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Perspektywa analizy	Wariant analizy	Cena progowa [zł]*
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 5%		
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Wspólna	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 0%		
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Wspólna	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Wspólna	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Rozkład Weibulla dla przeżycia całkowitego		
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	

Perspektywa analizy	Wariant analizy	Cena progowa [zł]*
Wspólna	Wariant bez RSS	■
	Wariant z RSS	■
<b>10-letni horyzont analizy</b>		
NFZ	Wariant bez RSS	■
	Wariant z RSS	■
Wspólna	Wariant bez RSS	■
	Wariant z RSS	■
<b>Dawka zgodna z ChPL: 160 mg dziennie</b>		
NFZ	Wariant bez RSS	■
	Wariant z RSS	■
Wspólna	Wariant bez RSS	■
	Wariant z RSS	■

## Spis tabel

Tab. 1. Odpowiedź na uwagę 1. ....	6
Tab. 2. Odpowiedź na uwagę 2. ....	6
Tab. 3 Oszacowanie wielkości populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w horyzoncie czasowym analizy.....	8
Tab. 4 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.....	11
Tab. 5 Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.....	11



---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp: 16.02.2016]

<sup>2</sup> Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.

[http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_11\\_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf) [dostęp: 16.02.2016]

<sup>3</sup> The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii21-iii26.

<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours> [dostęp 16.02.2015 r.]

<sup>4</sup> Soft Tissue Sarcoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2015

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf) [dostęp: 16.02.2015]

<sup>5</sup> Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR, Kang BY, Kang YK. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs*. 2012, 30: 2377-83.

<sup>6</sup> Kefeli U1 Benekli M, Sevinc A, Yildiz R, Kaplan MA, Ciltas A, et al. Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third- or fourth-line treatment: A retrospective multicenter experience. *Oncol Lett*. 2013;6(2):605-611.

<sup>7</sup> Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pre-treatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(5):1027-31.

<sup>8</sup> 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, Casali PG; GRID study investigators. 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*. 2013;381:295-302.

<sup>9</sup> George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von MM, Demetri GD: Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or

unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2401-2407.

<sup>10</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf) [dostęp: 16.02.2016]

<sup>11</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002573/WC500169308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002573/WC500169308.pdf) [dostęp: 16.02.2016]