



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sorafenib
we wskazaniu:

leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego
(GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4220.13.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.12.2019)

Data ukończenia: 09.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 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 2020 r., poz. 2176 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.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48). 7	
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	9
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających sorafenib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.12.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 106/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sorafenib we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- inne: Agency for Health Research and Quality <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>; ASCO <https://asco.com.pl/>; Belgian Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be/search/node/>; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>; National Guideline Clearinghouse <http://www.guideline.gov/>; National Health and Medical Research Council <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>; New Zealand Guidelines Group <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>; Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) <http://grupogeis.org/en/>; The National Institute for Health and Care Excellence <http://www.nice.org.uk/guidance>; The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>; Trip DataBase www.tripdatabase.com.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: GIST, gastrointestinal stromal tumor, treatment, guidelines, management, recommendations.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu GIST, w których przedstawiono opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowaną progresją w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancją na sunitynibu: wytyczne polskie (PTOK 2019), wytyczne europejskie (ESMO 2021) oraz wytyczne amerykańskie (NCCN 2022).

Wytyczne PTOK 2019, ESMO 2021 i NCCN 2022 zalecają zastosowanie regorafenibu jako III linii leczenia u pacjentów z progresją lub nietolerancją na imatynib i sunitynib z najwyższą siłą zaleceń. W wytycznych nie jest rekomendowana inna opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu z najwyższą siłą zaleceń. W tej kwestii odnalezione wytyczne są spójne z wcześniej odnalezionymi wytycznymi klinicznymi przedstawionymi w raportach: OT.434.14.2016 i OT.4321.12.2019.

W rekomendacjach PTOK 2019 wskazano, że w Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, A].

W wytycznych NCCN 2022 przedstawiono dodatkowe opcje terapeutyczne, możliwe do zastosowania po progresji choroby podczas leczenia zatwierdzonymi terapiami, w tym sorafenib (NCCN 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTOK 2019 (Polska)	Wytyczne dotyczą leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. Leczenie w stadium zaawansowanym. Dalsza progresja po drugiej linii leczenia: W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie przeżyć wolnych od progresji przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną opcję w ramach III linii postępowania [I, A]. W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, A].
ESMO 2021 (Europa)	Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentów z GIST. Leczenie choroby zaawansowanej/z przerzutami, III linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 tyg. na 4 tyg. jest standardową terapią trzeciego rzutu u pacjentów z progresją lub bez odpowiedzi na imatynib i sunitynib [I, A; Wynik ESMO-MCBS* v1.1: 3].

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.
NCCN 2022 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z GIST.</p> <p>Terapia systemowa i schematy leczenia nieoperacyjnego GIST o znacznej chorobowości.</p> <p>Terapia trzeciej linii (progresja choroby po imatynibie i sunitynibie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowany schemat: regorafenib [Kategoria 1] (TKI zatwierdzone przez FDA do leczenia GIST). <p>W wytycznych wskazano także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowe opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania po progresji choroby podczas leczenia zatwierdzonymi terapiami (w kolejności alfabetycznej, na podstawie ograniczonych dowodów): awapritynib, kabozantynib, dasatynib, ewerolimus + TKI, nilotynib, pazopanib, ripretynib w zwiększonej dawce 150 mg dwa razy na dobę (u pacjentów wcześniej leczonych ripretynibem w dawce 150 mg raz na dobę), sorafenib; • udział w badaniu klinicznym; • powtórny biopsję guza, aby potencjalnie zidentyfikować rzadkie mutacje, dla których mogą istnieć odpowiednie terapie celowane; • najlepszą opiekę podtrzymującą (w celu złagodzenia objawów można rozważyć ponowne wprowadzenie wcześniej tolerowanego i skutecznego TKI. Należy rozważyć kontynuację terapią TKI przez całe życie chorego celu złagodzenia objawów w ramach najlepszej opieki podtrzymującej).

ESMO - European Society for Medical Oncology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **TKI** - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sorafenib w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.03.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.12.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby dorosłe chore na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego.

Interwencja: sorafenib.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, badania „real world evidence”.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne badanie opisowe dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej: *Brzozowska 2019*.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Brzozowska 2019 Źródło finansowania: brak danych. Autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów.	<ul style="list-style-type: none"> Badanie opisowe rzeczywistej praktyki klinicznej; Dane dotyczące leczenia w ramach programu lekowego dotyczącego zaawansowanych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15-18, C20, C48) w Polsce, zostały zebrane z zasobów Narodowego Funduszu Zdrowia (program lekowy: Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)); Interwencja: imatynib, sunitynib i sorafenib (ze względu na problem decyzyjny w dalszej części opracowani skupiono się jedynie na grupie pacjentów przyjmujących sorafenib*); Czas trwania leczenia w programie: leczenie trwa do czasu podjęcia 	Kryteria włączenia do leczenia sorafenibem: <ol style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia; potwierdzone histologicznie rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych; obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej; udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu; 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) - medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów poddawanych leczeniu sorafenibem obliczono na podstawie statystyk Kaplana-Meier'a i tabel przeżycia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwszy pacjent otrzymał sorafenib w ramach analizowanego programu lekowego 04.11.2014 r.; • Na potrzeby analizy danych datą rozpoczęcia leczenia w każdym przypadku było pierwsze podanie leku, a datą graniczną był 30.10.2017 r. Obserwacje cenzorowane dotyczyły przypadków, w których data zgonu pacjenta w analizowanym okresie była niedostępna (pacjent żył do daty granicznej). Daty zgonów uzyskano z bazy danych PESEL administrowanej przez Ministerstwo Zdrowia; • Mediana okresu obserwacji wśród pacjentów leczonych sorafenibem wyniosła: 17,4 miesiący (95%CI: 14,6; 22,9). 	<p>6) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>7) potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zubroda-WHO 0-1;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 10,0\ \text{g/dL}$;</p> <p>9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 5 \times \text{GGN}$ dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby);</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu.</p> <p>Kryteria wyłączenia z leczenia sorafenibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na sorafenib; 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu; 3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 5) rezygnacja pacjenta. <p><u>Liczba pacjentów</u> sorafenib – 137 os.</p>	

GGN – górna granica normy; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

*W publikacji nie odnaleziono danych na temat dawkowania sorafenibu. Aktualnie w ramach programu lekowego B.3. dawkowanie wynosi: 800 mg na dobę (2 x 400 mg).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

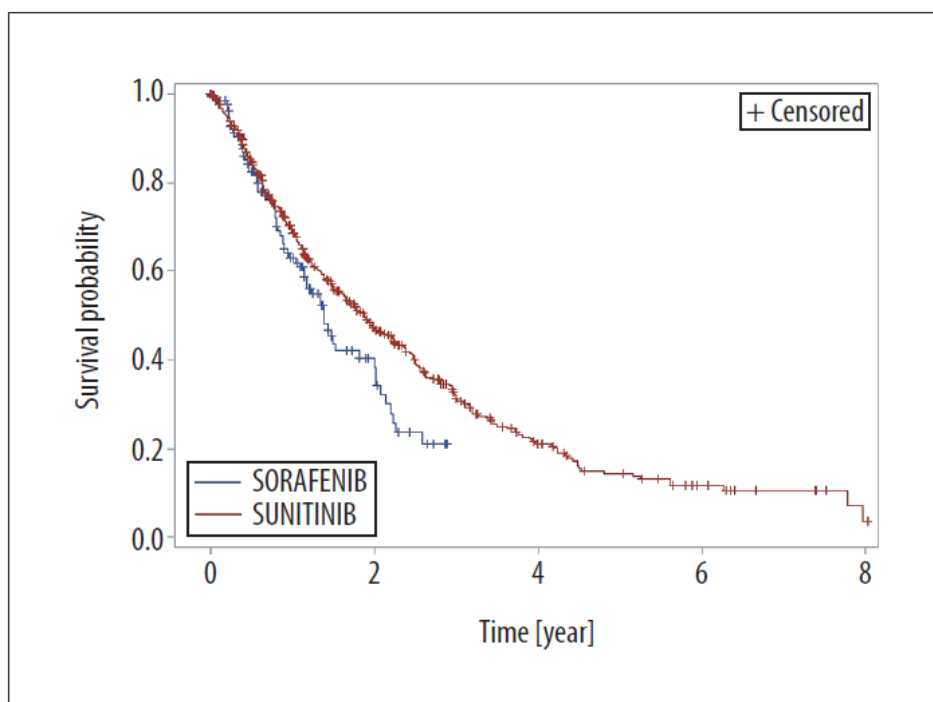
SKUTECZNOŚĆ

Od dnia 01.11.2014 r. do dnia 30.10.2017 r. w programie lekowym dotyczącym leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (ICD-10: C15-18, C20, C48) w Polsce leczonych sorafenibem było 137 pacjentów: w tym 84 mężczyzn (61,3%) i 53 kobiety (38,7%). Mediana wieku wśród mężczyzn wyniosła 63 lata (95%CI: 62,3; 65,4) (średnia: 63,9±8,9 lat), a u kobiet wyniosła 63 lata (95%CI: 60,4; 64,9) (średnia: 62,7±10,7 lat).

W grupie tej odnotowano 67 zgonów (48,9%), a liczba cenzorowanych obserwacji wyniosła 70 (51,1%). Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,4 miesięcy (95%CI: 14,6; 22,9).

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 16,9 miesięcy (95%CI; 13,7; 24,3). Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia wyniosło 61,9%, 24-miesięcznego przeżycia 36,2%, a 36-miesięcznego przeżycia 16,8%.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 1. Oszacowanie Kaplan-Meier'a dla przeżycia całkowitego – pacjenci leczeni sorafenibem lub sunitynibem
BEZPIECZEŃSTWO

W pracy *Brzozowska 2019* nie odniesiono się do kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania sorafenibu.

WNIOSKI AUTORÓW:

Dane „real-world” zebrane w okresie dziesięciu lat potwierdziły skuteczność stosowania imatynibu, sunitynibu lub sorafenibu w leczeniu zaawansowanych GIST i wyniki leczenia były porównywalne z wynikami badań klinicznych.

3.2. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie opisowe, *Brzozowska 2019*, dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej: wyniki przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych sorafenibem w Polsce w ramach programu lekowego, Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15-18, C20, C48).

Mediana przeżycia całkowitego wśród 137 pacjentów leczonych sorafenibem wyniosła 16,9 miesięcy (95%CI; 13,7; 24,3).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w poprzednich opracowaniach Agencji dotyczących zastosowania sorafenibu w nowotworach podścieliskowych układu pokarmowego (GIST) są następujące:

- AOTM-DS-431-26/27-2013 (ICD-10: C16.1, C16.8, C16.9, C17.0, C17.2, C17.9, C48, C48.0, C48.2, C48.8):
 - ✓ 1 badanie prospektywne, jednoramienne II fazy (*Park 2012*: GIST po niepowodzeniu imatynibu i sunitynibu; bez ograniczeń w liczbie wcześniejszych terapii; mediana okresu obserwacji: 11,0 miesięcy (zakres: 9,3; 15,8); dawkowanie sorafenibu: 2 x 400 mg dziennie); mediana OS wyniosła 9,7 miesięcy (zakres: 7,2; 12,2);
- AOTM-DS-431-01-2014 (ICD-10: C16, C17.8):
 - ✓ 1 badanie prospektywne, jednoramienne II fazy (*Park 2012*: GIST po niepowodzeniu imatynibu i sunitynibu; bez ograniczeń w liczbie wcześniejszych terapii; mediana okresu obserwacji: 11,0 miesięcy (zakres: 9,3; 15,8); dawkowanie sorafenibu: 2 x 400 mg dziennie); mediana OS wyniosła 9,7 miesięcy (zakres: 7,2; 12,2);
 - ✓ dodatkowo w opracowaniu zamieszczono wyniki 3 badań retrospektywnych:
 - *Montemurro 2013* (N=124 os.; zaawansowany GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem; III/IV linia leczenia; mediana okresu obserwacji: 7,9 miesięcy (zakres: 0,3; 39,7); dawkowanie sorafenibu: 2 x 400 mg dziennie); mediana OS wyniosła 13,5 miesięcy (95%CI: 10; 21);
 - *Italiano 2012* (N=55 os. sorafenib w III linii leczenia i N=14 os. sorafenib w IV linii leczenia; GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem w I linii leczenia i sunitynibem w II linii leczenia; mediana okresu obserwacji: 27 miesięcy (zakres: 22; 32); dawkowanie sorafenibu: brak danych); mediana OS wyniosła 10,7 miesięcy (95%CI: 7,1; 14,2) – III linia leczenia oraz 11,5 miesięcy (95%CI: 5,9; 17) – IV linia leczenia;
 - *Kafeli 2012* (N=25 os.; GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej; III/IV linia leczenia; mediana okresu obserwacji: brak danych; dawkowanie sorafenibu: 2 x 400 mg dziennie); mediana OS wyniosła 15,2 miesięcy (95%CI: 9,2; 21,13);
- OT.434.14.2016 (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48):
 - *Murad 2014* (opis przypadku; dane na temat bezpieczeństwa) – brak informacji o przeżyciu całkowitym;
 - w opracowaniu przedstawiono również wyniki zestawienia badań jednoramiennych dla sorafenibu i regorafenibu przedstawione w analizie weryfikacyjnej Agencji: AOTMiT-OT-4351-1/2015. W ww. raporcie wskazano, że mediana OS obserwowana dla terapii sorafenibem wniosła 9,7 miesięcy (zakres: 7,2; 12,2) - na podstawie publikacji *Park 2012*, natomiast mediana OS dla terapii regorafenibem nie została osiągnięta – na podstawie publikacji *George 2012*.
- OT.4321.12.2019 (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48): w ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria kwalifikacji.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brzozowska 2019 Brzozowska M., Wierzba W., Szafranec-Buryło S. et al., Real-World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland, *Med Sci Monit*, 2019; 25: 3846-3853 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543874/pdf/medscimonit-25-3846.pdf> [dostęp: 08.03.2022 r.]

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2021 Casali, P G et al. "Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,1 (2022): 20-33. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.005 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904480-X> [dostęp: 08.03.2022 r.]

NCCN 2022 National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Version 1.2022 – January 21, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [data dostępu: 04.03.2022 r.]

PTOK 2019 Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025. Aktualizacja na dzień 14.02.2019 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf [data dostępu: 04.03.2022 r.]

Pozostałe publikacje

AOTM-DS-431-01-2014 „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8, Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, AOTM-DS.-431-01-2014, Warszawa, marzec 2014 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/020/RPT/020_RPT_DS_431_01_2014_sorafenib_C16_C17.8_2014.04.07.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

AOTM-DS-431-26/27-2013 Sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73, Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-26/27-2013 Warszawa, grudzień 2013 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/274/RPT/DS_431_26-27_2013_sorafenib_ChN.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

AOTMIT-OT-4351-1/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, Analiza weryfikacyjna nr: AOTMIT-OT_4351-1/2015, data ukończenia: 13 marca 2015 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/004/AWA/004_AWA_OT_4351_1_Stivarga_GIST_2015.03.13.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. <https://www.gov.pl/attachment/ab05bc8b-54a1-41fe-907b-81124a253850> [dostęp: 08.03.2022 r.]

ORP 106/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej sorafenibum we wskazaniach pozarejestracyjnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_135_190415_o_106_sorafenibum_off_label_cykl.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

OT.4321.12.2019 Nexavar (sorafenib) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: program lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu nr: OT.4321.12.2019, Data ukończenia: 2 kwietnia 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/19.03.28_ot.4321.12.2019_sorafenib_gist_off_label_lb.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

OT.434.14.2016 Nexavar (sorafenib) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: program lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Aneks do raportu nr: OT.434.14.2016, Data ukończenia: 29.04.2016 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/093/RPT/OT.434.14.2016_Nexavar_GIST.pdf [dostęp: 08.03.2022 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających sorafenib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Nr GTIN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	WDS [PLN]
1078.0, Sorafenib							
Sorafenib Teva, tabl. powł., 200 mg	112 szt. (blister)	05909991423711	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny	0
Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909990588169	13242,96	13905,11	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenib G.L., tabl. powł., 200 mg	112 szt.	09008732012415	2116,80	2222,64	2222,64	bezpłatny	0
Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	07613421047009	3024,00	3175,20	3171,80	bezpłatny	0
Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909991440145	3020,76	3171,80	3171,80	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Obecnie leczenie pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego w Polsce odbywa się w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Pacjenci w ramach programu mogą być leczeni za pomocą sorafenibu po progresji w czasie leczenia imatynibem oraz progresji w czasie leczenia sunitynibem – III linia leczenia). Liczebność pacjentów leczonych sorafenibem określona na podstawie danych sprawozdawczych NFZ (dostępnych na portalu statystyki.nfz.gov.pl) w 2020 roku wyniosła 65 pacjentów. Kwota refundacji NFZ poniesiona na leczenie ww. pacjentów równa się 2 877 930,60 PLN.

Dodatkowo zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii z 28.02.2022 r.¹, w związku z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), koszt ponoszony przez NFZ na refundowanie 1 mg sorafenibu zmniejszył się (spadek o 64,3%) z 0,39 PLN/mg (stan na styczeń 2021 r.) do 0,14 PLN/mg (stan na grudzień 2021 r.).

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	7 119
#2	Search: GIST OR gastro-intestinal stromal OR gastrointestinal stromal OR gastro-intestinal stroma OR gastrointestinal stroma	21 479
#3	Search: #1 OR #2	21 479
#4	Search: "Sorafenib"[Mesh]	5 652
#5	Search: Nexavar OR sorafenib OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate OR 4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide OR BAY439006 OR BAY 439006 OR BAY43 9006 OR BAY 43 9006 OR BAY43-9006 OR BAY 43-9006 OR BAY673472 OR BAY 673472 OR BAY-673472 OR BAY5459085 OR BAY 5459085 OR BAY545 9085 OR BAY 545 9085 OR BAY 545-9085 OR BAY545-9085 OR BAY-545-9085	10 450
#6	Search: ("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar OR sorafenib OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate OR 4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide OR BAY439006 OR BAY 439006 OR BAY43 9006 OR BAY 43 9006 OR BAY43-9006 OR BAY 43-9006 OR	10 450

¹ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8150.html> [dostęp: 04.03.2022 r.]

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	BAY673472 OR BAY 673472 OR BAY-673472 OR BAY5459085 OR BAY 5459085 OR BAY545 9085 OR BAY 545 9085 OR BAY 545-9085 OR BAY545-9085 OR BAY-545-9085)	
#7	Search: (#1 OR #2) AND (("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar OR sorafenib OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate OR 4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide OR BAY439006 OR BAY 439006 OR BAY43 9006 OR BAY 43 9006 OR BAY43-9006 OR BAY 43-9006 OR BAY673472 OR BAY 673472 OR BAY-673472 OR BAY5459085 OR BAY 5459085 OR BAY545 9085 OR BAY 545 9085 OR BAY 545-9085 OR BAY545-9085 OR BAY-545-9085))	111
#8	Search: (#1 OR #2) AND (("Sorafenib"[Mesh]) OR (Nexavar OR sorafenib OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate OR 4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide OR BAY439006 OR BAY 439006 OR BAY43 9006 OR BAY 43 9006 OR BAY43-9006 OR BAY 43-9006 OR BAY673472 OR BAY 673472 OR BAY-673472 OR BAY5459085 OR BAY 5459085 OR BAY545 9085 OR BAY 545 9085 OR BAY 545-9085 OR BAY545-9085 OR BAY-545-9085)) Filters: from 2019/3/4 - 2022/3/4	10

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp gastrointestinal stromal tumor/	19080
#2	(GIST or gastro-intestinal stromal or gastrointestinal stromal or gastro-intestinal stroma or gastrointestinal strom).af.	28359
#3	#1 or #2	28359
#4	exp sorafenib/	33237
#5	"4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide".af.	0
#6	"4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate".af.	0
#7	(Nexavar or sorafenib or BAY439006 or BAY 439006 or BAY43 9006 or BAY 43 9006 or BAY43-9006 or BAY 43-9006 or BAY673472 or BAY 673472 or BAY-673472 or BAY5459085 or BAY 5459085 or BAY545 9085 or BAY 545 9085 or BAY 545-9085 or BAY545-9085 or BAY-545-9085).af.	34510
#8	#4 or #5 or #6 or #7	34510
#9	#3 and #8	1545
#10	limit #9 to yr="2019 - 2022"	105

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.03.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda*	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	168
#2	(GIST OR gastro-intestinal stromal OR gastrointestinal stromal OR gastro-intestinal stroma OR gastrointestinal stroma) (Word variations have been searched)	881
#3	#1 OR #2	876
#4	MeSH descriptor: [Sorafenib] explode all trees	521
#5	(Nexavar OR sorafenib) (Word variations have been searched)	2026
#6	(„BAY439006” OR „BAY 439006” OR „BAY43 9006” OR „BAY 43 9006” OR „BAY673472” OR „BAY 673472” OR „BAY-673472” OR „BAY5459085” OR „BAY 5459085” OR „BAY545 9085” OR „BAY 545 9085”) (Word variations have been searched)	0
#7	#4 OR #5 OR #6	2026
#8	#3 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Mar 2019 and Mar 2022	13

* kwerendy zawierające słowa kluczowe „BAY 545-9085”, „BAY545-9085”, „BAY-545-9085”, „BAY43-9006”, „BAY 43-9006”, „4 [4 [3 [4 chloro 3 (trifluoromethyl)phenyl]ureido]phenoxy] n methyl 2 pyridinecarboxamide” oraz „4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate” generowały błąd wyszukiwania (zostały pominięte w strategii)