

**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



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

AOTM- DS-431-26/27-2013

Warszawa, grudzień 2013 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**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:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1.</b>	<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Informacja dotycząca zlecenia MZ.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
3.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	6
3.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	6
3.3.	Problem zdrowotny .....	10
3.4.	Oceniana technologia medyczna.....	14
3.4.1.	Charakterystyka produktu leczniczego.....	14
3.4.2.	Rekomendacje kliniczne .....	17
3.4.3.	Rekomendacje finansowe .....	17
3.4.1.	Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	17
3.5.	Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.5.1.	Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.5.2.	Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu .....	20
<b>4.</b>	<b>Ocena efektywności klinicznej i praktycznej .....</b>	<b>22</b>
4.1.	Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
4.2.	Badania pierwotne .....	22
4.2.1.	Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w populacji GIST .....	25
4.2.2.	Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w populacji rak tarczycy .....	27
4.3.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie .....	29
4.4.	Ograniczenia oceny i wnioski analityków.....	31
<b>5.</b>	<b>Opublikowane analizy ekonomiczne .....</b>	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>Wpływ na budżet płatnika .....</b>	<b>33</b>
<b>7.</b>	<b>Opinia ekspertów klinicznych.....</b>	<b>34</b>
<b>8.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>35</b>
<b>9.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>40</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>42</b>

## 1. Wykaz skrótów

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**ATC** – (ang. anaplastic thyroid cancer) anaplastyczny rak tarczycy

**BSC** – (ang. best supportive care) najlepsze leczenie podtrzymujące

**DKI** – deklaracja konfliktu interesów,

**DTC** – (ang. differentiated thyroid cancer)

zróżnicowany rak tarczycy

**EBRT** – (ang. External Beam Radiation Therapy)

radioterapia z pól zewnętrznych

**EBRT** – (ang. External beam radiotherapy)

**FDA** - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),

**FTC** – (ang. follicular thyroid carcinoma)

pęcherzykowy rak tarczycy

**GIST** – (ang. gastrointestinal stromal tumors)

nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

**HTC** – (ang. Hürthle cell thyroid carcinoma) rak

tarczycy z komórek Hürthle'a

**MTC** – (ang. medullary thyroid cancer) rak rdzeniasty

tarczycy

**N** – liczba pacjentów w badaniu,

**n** – liczba pacjentów w grupie,

**NCCN**-Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)

**nd** – nie dotyczy,

**OBKI** – oświadczenie o braku konfliktu interesów,

**p** – wartość p,

**PD** – (ang. progressive disease) progresja choroby

**PDTC** – (ang. Poorly differentiated thyroid carcinoma)

**PFS** – (ang. progression-free survival) czas przeżycia wolnego od progresji

**PR** - (ang. Partial response) Częściowa odpowiedź na leczenie

**PTC** – (ang. papillary thyroid carcinoma)

brodawkowy rak tarczycy

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RCT** – (ang. Randomised control trial)

randomizowane badanie kliniczne

**RD** – (ang. Risk difference) różnica ryzyk

**RIT** – (ang. Radioimmunotherapy)

radioimmunoterapia

**RK AOTM** – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny

Technologii Medycznych

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),

**SD** – (ang. stable disease) stabilizacja choroby

**URPL** –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),

**Ustawa refundacyjna** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),

**WLR** – wykaz leków refundowanych,

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## 2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

---

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia:	<b>2 października 2013 r.</b>	<b>15 października 2013 r.</b>
Znak pisma Ministra Zdrowia:	<b>MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13</b>	<b>MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13</b>
Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia:	<b>2 października 2013 r.</b>	<b>15 października 2013 r.</b>

---

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmujących podanie:

sorafenibu (Nexavar) w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: **C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73**

---

**Identyfikacja świadczenia następuje poprzez:** nd

---

**Wnioskodawca (pierwotny):** nd

---

**Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:**

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Niemcy

---

**Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych:** nd

---

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kody objęte zleceniem dotyczą: nowotworów złośliwych w obrębie układu pokarmowego oraz nowotworu złośliwego tarczycy. Opierając się na opinii [REDAKTOWANE], w niniejszym raporcie skoncentrowano się na nowotworach GIST oraz raku tarczycy.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 z dnia 6 listopada 2013 r.

W raporcie wykorzystano dane za rok 2012 oraz pierwsze półrocze 2013 r. dotyczące: liczby złożonych wniosków i wydanych zgód oraz koszty refundacji dla substancji czynnej sorafenib dla cyklu, otrzymane od Prezesa NFZ w dniu 12.11.2013 r.

Zwrócono się także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzielił 1 na 6 ekspertów poproszonych o opinię.

#### 3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przedmiotem oceny Agencji był natomiast sorafenib w leczeniu raka nerki i raka wątrobowokomórkowego.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej interwencji

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.  w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki	RK rekomenduje <b>niefinansowanie</b> ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.  1. Efektywność kliniczną sorafenibu porównano z efektywnością placebo w pojedynczej próbie klinicznej z randomizacją (badanie TARGET). Analiza wykonana w trakcie trwania badania ( <i>interim analysis</i> ) nie wykazała istnienia	nd

	<p>znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo.</p> <p>2. Pełnych, końcowych wyników badania TARGET nie opublikowano dotychczas w czasopiśmie recenzowanym.</p> <p>3. Koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy leczeniu Nexavarem w porównaniu z leczeniem placebo zdecydowanie przekraczają wartości rekomendowane przez WHO.</p> <p>4. Ewentualne finansowanie Nexavaru może spowodować znaczny, nieuzasadniony wzrost wydatków publicznych.</p> <p>5. Analizy wykonane w Kanadzie, Australii i Szkocji wykazały, iż dotychczas nie potwierdzono dostatecznej efektywności klinicznej sorafenibu w zaawansowanym raku nerki, uzasadniającej wysokie koszty terapii, co pozwoliłoby na rekomendowanie finansowania tej technologii.</p>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>RK nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym raka nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiąganego korzyści klinicznej, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”.</p> <p>Sorafenib był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w roku 2008 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. Ilość dostępnych wyników badań była skromna, a wyniki nie wykazały istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. Nie potwierdzono w nich efektywności klinicznej sorafenibu, uzasadniającej wysokie koszty terapii.</p> <p>W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione obecnie dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie</p>

		wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, a dane na temat jakości życia wskazują na porównywalną jakość życia pacjentów w grupach placebo oraz sorafenibu. Wobec powyższego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 50/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 26/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p> <p>w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (NexavarR)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Rada uznała, że w podgrupach chorych, zdefiniowanych w proponowanym programie terapeutycznym, terapia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem sorafenibu charakteryzuje się zadowalającym stosunkiem ryzyka do efektu klinicznego i jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności. Ponadto, Rada doceniła ofertę cenową przedstawioną przez Producenta sorafenibu, która pozwoliła istotnie obniżyć koszty terapii.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego, w kształcie zaproponowanym w projekcie programu zdrowotnego stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2010 r.</p> <p>Zaproponowany zleceniem wnioskodawcy program zdrowotny, zawierający jasne sprecyzowane kryteria włączenia pacjentów do programu (wśród których należy zaznaczyć kryterium dobrego stanu ogólnego pacjenta), spowoduje wyodrębnienie populacji pacjentów, dla których ukierunkowana terapia sorafenibem posiada największą udowodnioną skuteczność. Doprowadzi to do wzrostu efektywności wykorzystania finansowych środków publicznych przeznaczonych na terapię raka wątrobowokomórkowego, wzrostu kontroli wydatków i spowoduje równą dostępność pacjentów do wnioskowanego świadczenia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 50/2011 z dnia</p> <p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej</p>	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p>W stanowisku z dnia 14 grudnia 2009 roku RK uznała sorafenib za lek o wykazanej skuteczności w leczeniu raka nerki. Koszt terapii był jednak niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14</p>



„Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” w ramach programu Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	negatywnie zaopiniowała finansowanie sorafenibu ze środków publicznych. Obecna propozycja podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów, obniża koszt uzyskania korzyści zdrowotnej do akceptowalnego poziomu. Rada podkreśla, że pozytywne stanowisko w sprawie finansowania sorafenibu odnosi się wyłącznie do stosowania tego leku po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.	grudnia 2009 roku sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był za wysoki w stosunku do efektywności klinicznej. Akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki obecnej propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.
---	---	---

W zakresie technologii alternatywnych, we wskazaniu GIST oceniano w Agencji imatynib oraz sunitynib.

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej populacji**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99-101/2012 z dnia 29 października 2012r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89-91/2012 z dnia 29 października 2012r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 90 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48"</p>	<p>RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczenia mutacji KIT/PDGFRA. Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną imatynibu ocenianą w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne: ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo), badanie SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) oraz opinie ekspertów klinicznych i uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM, Rada Przejrzystości akceptuje proponowane leczenie uzupełniające, które jest rekomendowanym postępowaniem po wycięciu GIST o dużym ryzyku nawrotu w zaleceniach amerykańskich i europejskich. Aktualnie brak jest alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 m, 90 tabl., w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48".</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10- C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48" po poszerzonego o populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Jednocześnie w ślad za Stanowiskiem</p>

		<p>Rady Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFRA, aby wyłączyć z leczenia uzupełniającego przypadki GIST o genotypie o niskiej wrażliwości na leczenie imatynibem. Dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych ACOSOG Z9001 (porównujące terapię adiuwantową imatynibem przez 12 miesięcy z placebo) oraz SSG XVIII AIG (porównujące leczenie adiuwantowe imatynibem przez 36 miesięcy z terapią imatynibem przez 12 miesięcy) wskazują na skuteczność kliniczną imatynibu w postępowaniu pooperacyjnym w przypadku GIST o dużym ryzyku nawrotu. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych oraz wytycznymi postępowania klinicznego preparat Glivec powinien być stosowany we wnioskowanym wskazaniu u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, zwłaszcza w świetle aktualnego braku alternatywnej opcji aktywnego leczenia.</p>
--	--	--

Ponadto oceniano we wskazaniach:

- nowotwór złośliwy żołądka – kapecytabina, trastuzumabu, tegafur + gimeracyl + oteracyl w skojarzeniu z cisplatiną;
- guzy neuroendokrynne – peptydy znakowane radioizotopowo;
- nowotwór złośliwy tarczycy – okreotyd.

### 3.3. Problem zdrowotny

#### Rozwinięcia kodów ICD-10

Nowotwór złośliwy żołądka:

- **C16.1** - Dno żołądka;
- **C16.8** - Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka;
- **C16.9** - Żołądek, umiejscowienie nieokreślone;

Nowotwór złośliwy jelita cienkiego:

- **C17.0** - Nowotwór złośliwy: Dwunastnica ;
- **C17.2** - Nowotwór złośliwy: Jelito kręte;
- **C17.9** - Jelito cienkie, umiejscowienie nieokreślone;

Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej:

- **C48** - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;
- **C48.0** - Nowotwór złośliwy: Przestrzeń zaotrzewnowa;
- **C48.2** - Nowotwór złośliwy: Otrzewna, umiejscowienie nieokreślone;
- **C48.8** - Nowotwór złośliwy: Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;

Nowotwór złośliwy tarczycy: **C73** - Nowotwór złośliwy tarczycy

Opierając się na opinii [REDAKTOWANE], w niniejszym raporcie skoncentrowano się na nowotworach GIST oraz raku tarczycy.

### **Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)**

#### **Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego.

#### **Etiologia i patogenez**

GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozsusznikowych" Cajala (odpowiedzialnych za ruchy perystaltyczne jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu – platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ). Nadekspresja wymienionych receptorów, będąca następstwem mutacji, jest wysoce specyficzna dla GIST. 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.

#### **Epidemiologia**

Istnieje niewiele danych epidemiologicznych dotyczących GIST.

Liczba zachorowań na GIST:

– Szwecja: 15-16 przypadków/rok/milion (retrospektywne badania populacyjne),

– w Polsce odpowiadałoby ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie.

Liczba uogólnionych/nieoperacyjnych GIST:

– USA: ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3-4 przypadki na milion mieszkańców),

– w Polsce odpowiadałoby 150-190 nowych przypadków zachorowań na uogólnione GIST rocznie.

Z danych Rejestru Klinicznego GIST (<http://gist.coi.waw.pl>) wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat).

#### **Obraz kliniczny**

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami – objawy „ostrego brzucha”). Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo.

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

#### **Diagnostyka**

Diagnostyka GIST obejmuje: badania podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe – KT jamy brzusznej z kontrastem (zalecana), MR (GIST w odbytnicy), USG endoskopowa.

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinająca lub nacinająca) i należy zachować część świeżego materiału do zamrożenia (temperatura  $\geq -80^{\circ}\text{C}$ ) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych.

Wszystkie mutacje w genach KIT i PDGFRA mają charakter aktywujący receptor i w większości GIST występuje ekspresja antygenu CD117 (epitop białka produkowanego przez gen KIT), która można wykryć metodami immunohistochemicznymi. W nielicznych przypadkach (<5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach KIT i PDGFRA.

### **Leczenie i cele leczenia**

W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotynib – AMN107, sorafenib, dasatynib, masatynib, AMG706, PKC412, PTK787, rzadko bowiem występuje krzyżowa oporność między tymi lekami) lub leczenie alternatywnymi lekami (np. inhibitorami HSP90, inhibitorami mTOR, inhibitorami IGFR-1, inhibitorami HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej).

W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię. W wybranych przypadkach trzeba również wziąć pod uwagę powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dawce 400 mg na dobę, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby (niektóre zmiany pozostają wrażliwe na leczenie imatynibem). PUO 2011

### **Rak tarczycy**

#### **Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego**

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

1) z komórek pęcherzykowych tarczycy

a) raki zróżnicowane (90% przypadków):

- rak brodawkowy (większość)
- rak pęcherzykowy

b) rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%)

2) z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę – rak rdzeniasty (5%).

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT).

#### **Etiologia i patogeneza**

1. Dostępność jodu w środowisku

Pod względem częstości występowania przewaga raka brodawkowego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się na terenach ubogich w jod.

2. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące

Jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii.

3. Czynniki dziedziczne

Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET.

### **Epidemiologia**

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. rż. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku współczynniki standaryzowane dla zgonów wynoszą odpowiednio 0,3 i 0,2 dla kobiet oraz mężczyzn.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób.

### **Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC).

W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie.

Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych.

### **Diagnostyka**

Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na podstawie BAC lub po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. Na podstawie badania cytologicznego nie można rozpoznać raka pęcherzykowego i pooperacyjne badanie histologiczne ma znaczenie rozstrzygające. W przypadkach nieoperacyjnych raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. (Szczeklik 2013)

### **Leczenie i cele leczenia**

W stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego pacjenci z rozsiałą i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe metody leczenia raka tarczycy. Niekiedy możliwe jest zastosowanie EBRT. PUO 2011

### **Przebieg naturalny**

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka. Bardzo dobrym rokowaniem charakteryzuje się mikrorak brodawkowy tarczycy. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Niestety nadal u ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowy czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej w skutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, które wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego

w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia). W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, i to niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat. (Szczeklik 2013)

### 3.4. Oceniana technologia medyczna

#### 3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 3. Podstawowe informacje o sorafenibie [źródło ChPL Nexavar]

<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b></p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej</p> <p>kod ATC: L01XE05</p>
<p><b>Wskazania rejestracyjne</b></p>	<p><u>Rak wątrobowokomórkowy</u> Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.</p>
<p><b>Mechanizm działania</b></p>	<p>Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek <i>in vitro</i>. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie:</b> Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u> Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki, dawkowanie produktu Nexavar należy ograniczyć do dwóch tabletek po 200 mg raz na dobę</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku &lt; 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p><u>Niewydolność nerek</u> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną,</p>

	<p>umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.</p> <p><u>Niewydolność wątroby</u></p> <p>Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne. Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy łykać popijając szklanką wody.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu kroskarmeloza, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, makrogol (3350), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172)). Dodatkowo istnieją specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego preparatu podczas tj.:</p> <p><u>Toksyczność dermatologiczna</u></p> <p>Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywołanych przez Nexavar. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowopodeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia produktem Nexavar.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <p>U chorych leczonych produktem Nexavar zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie produktu.</p> <p><u>Krwotok</u></p> <p>W następstwie podawania produktu Nexavar może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia produktu Nexavar.</p> <p><u>Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał</u></p> <p>W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia produktem Nexavar była wyższa w grupie przyjmującej Nexavar (4,9 %) w porównaniu do grupy placebo (0,4 %). W badaniu 3 częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia produktem Nexavar wynosiła 2,7 % w grupie przyjmującej Nexavar w porównaniu z 1,3 % w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie produktu Nexavar u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego.</p> <p><u>Wydłużenie odcinka QT</u></p>

Wykazano, że Nexavar wydłuża odcinek QT/QTc (patrz punkt 5.1), co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania produktu Nexavar u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

#### Perforacja przewodu pokarmowego

Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. Stosowanie sorafenibu należy przerwać.

#### Niewydolność wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### Jednoczesne podawanie warfaryny

U niektórych chorych leczonych produktem Nexavar, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. International Normalised Ratio). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia.

#### Powikłania gojenia się ran

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia produktem Nexavar. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania produktu Nexavar chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia produktem Nexavar po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

#### Osoby w podeszłym wieku

Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

#### Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z grup dużego ryzyka, zgodnie z prognostycznymi grupami według MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nie brali udziału w badaniach klinicznych III fazy obejmujących chorych z rakiem nerkowokomórkowym i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

#### Interakcje lekowe

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu Nexavar z lekami metabolizowanymi/eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem. Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca,



	leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem/karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną/cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.
<b>Opakowanie i postać farmaceutyczna</b>	tabletki powlekane zawierające 200 mg Sorafenibu (w postaci tozylanu), 112 tabletek w opakowaniu kartonowym
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bayer Pharma AG 13342 Berlin, Niemcy
<b>Data pierwszej rejestracji i przedłużenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lipca 2011. Numer pozwolenia: EU/1/06/342/001.

### 3.4.2. Rekomendacje kliniczne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianych wskazaniach.

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych (patrz: 3.4.2). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Natomiast, w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów.

### 3.4.3. Rekomendacje finansowe

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, MSAC, CADTH, PTAC i in. (grudzień 2013 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST i raka tarczycy.

#### 3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkt leczniczy Nexavar w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazach leków refundowanych, natomiast jest finansowany w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W ocenianym wskazaniu Nexavar jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania substancji czynnej sorafenib w ocenianych wskazaniach ze środków publicznych. Pismem z dnia 12.11.2013r. prezes NFZ udzielił odpowiedzi w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii. Dane zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie imatynib w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013.**

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	D47	1	2	41738,40
2013*	D47	1	1	22119,12

\* - pierwsze półrocze

Tabela 5. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie sorafenibu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013.

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012	C73	1	1	358 515,27
	C16.8	2	1	367 456,96
	C16.9	1	1	195 552,00
	C17.0	2	1	277 034,76
	C17.9	1	1	161 040,96
	C48	2	3	972 002,70
	C48.0	3	6	1 311 301,80
2013*	C16.1	1	1	79 558,20
	C48.8	1	1	79 558,20
	C73	1	1	81 482,67
	C16.8	1	1	159 116,40
	C16.9	1	2	238 674,60
	C17.0	1	1	79 558,20
	C17.2	1	1	79,558,20
	C17.9	1	5	556 907,404
	C48	1	4	338 011,990
	C48.0	2	4	556 907,40
	C48.2	1	1	79 558,20

\* - pierwsze półrocze

### 3.5. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszego raportu skróconego przeszukano strony internetowe wybranych towarzystw i instytucji naukowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego we wnioskowanych wskazaniach.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w nowotworach typu GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem (NCCN 2013, ESMO 2012, PUO 2011). Wśród rekomendowanych interwencji wymieniane jest stosowanie w ramach badań klinicznych innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym sorafenibu, oraz innych, nowych terapii bądź terapii skojarzonych.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w przypadku raka tarczycy (NCCN 2013, ESMO 2012, PUO 2011). Sposób postępowania uzależniony jest od typu raka tarczycy - różni się raka anaplastycznego (ATC), raka rdzeniastego (MTC), oraz raka zróżnicowanego (DTC), w tym: raka pęcherzykowego (FTC), raka brodawkowatego (PTC) i raka z komórek Hürthle'a (HTC). Zgodnie z zaleceniami NCCN i ESMO sorafenib znajduje zastosowanie w leczeniu przerzutowego, nieresekcyjnego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem DTC, przerzutowego i nieresekcyjnego MTC oraz nieresekcyjnego ATC. Z kolei, PUO rekomenduje stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego u pacjentów z rozsianą i postępującą postacią choroby.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy.

Organizacja/rok/kraj	Treść rekomendacji
<b>Wskazanie: GIST</b>	
<b>NCCN 2013</b>	W przypadku niepowodzenia terapii imatynibem i sunitynibem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- regorafenib,</li> <li>- badania kliniczne,</li> <li>- rozważenie innych opcji tj.: sorafenib, nilotynib, dasatynib (na podstawie ograniczonych</li> </ul>

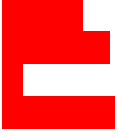
	danych), – BSC (best supportive care)
<b>ESMO 2012</b>	Opcje leczenia 3. linii po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem: – regorafenib (wydłużenie PFS, na podstawie badania RCT), – udział w badaniach klinicznych dotyczących nowych terapii i leczenia skojarzonego, – imatynib (ponowne zastosowanie, możliwe spowolnienie progresji choroby).
<b>Polska Unia Onkologii 2011</b>	W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (np. nilotinib – AMN107, sorafenib, dasatynib, masatynib, AMG706, PKC412, PTK787, rzadko bowiem występuje krzyżowa oporność między tymi lekami) lub leczenie alternatywnymi lekami (np. inhibitorami HSP90, inhibitorami mTOR, inhibitorami IGFR-1, inhibitorami HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię. W wybranych przypadkach trzeba również wziąć pod uwagę powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dawce 400 mg na dobę, gdyż wiadomo, że może to znacząco spowolnić postęp choroby (niektóre zmiany pozostają wrażliwe na leczenie imatynibem).
<b>Wskazanie: rak tarczycy</b>	
<b>NCCN 2013</b>	<u>W przypadku przerzutowego, nieresekcyjnego PTC, FTC lub HTC opornych na leczenie radioaktywnym jodem:</u> – EBRT, – badania kliniczne, – rozważyć małocząsteczkowe inhibitory kinaz (sorafenib, sunitynib pazopanib) lub terapię systemową (gdy brak dostępnych badań klinicznych), – BSC. <u>W przypadku przerzutowego, nieresekcyjnego MTC:</u> – EBRT, – vandetanib, – cabozantinib, – badania kliniczne, – rozważyć małocząsteczkowe inhibitory kinaz (sorafenib, sunitynib), gdy badania kliniczne, vandetanib lub cabozantinib nie są dostępne lub odpowiednie, – chemioterapia z użyciem dakarbazyny, – BSC. <u>W przypadku nieresekcyjnego ATC:</u> – badania kliniczne (m.in. sorafenib, sunitynib, imatynib, pazopanib, oraz bewacyzumab z doksarubicyną) – EBRT ± równoczesna chemioterapia (paklitaksel/karboplatyna, paklitaksel, cisplatyna, doksorubicyna) – należy rozważyć chemioterapię (paklitaksel/karboplatyna, paklitaksel, doksorubicyna), – BSC.
<b>ESMO 2012</b>	Leczenie przerzutowego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem DTC: – EBRT, – włączenie pacjentów do badań klinicznych z zastosowaniem terapii celowanej (inhibitory kinazy tyrozynowej, np. difosforan motesanibu, axitinib, sorafenib, sunitynib, pazopanib), W leczeniu przerzutowego/miejscowo zaawansowanego MTC: – vandetanib (zatwierdzony przez FDA), – badania kliniczne (inhibitory kinazy tyrozynowej – motesanib, vandetanib, sorafenib, sunitynib). Nieresekcyjny PDTC: – EBRT, – chemioterapia (cisplatyna, doksorubicyna w monoterapii lub skojarzeniu – przejściowa lub niepełna odpowiedź), – badania kliniczne (nowe terapie).

	Nieresekcyjny ATC: – brak skutecznego leczenia, – możliwa chemioterapia, – badania kliniczne (nowe terapie – terapia celowana np. axitinib lub sorafenib, czynniki niszczenia naczyniowego – VDA, terapia genowa supresyjna, czynniki wywołujące zatrzymanie cyklu komórkowego).
<b>Polska Unia Onkologii 2011</b>	Możliwe jest zastosowanie EBRT. W stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego pacjenci z rozsiałą i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe metody leczenia raka tarczycy.

### 3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli zebrano opinie ekspertów dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w leczeniu pacjentów z następującymi rozpoznaniem wg ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73.

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniach ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73, na podstawie opinii eksperckiej.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najsukuteczniejsza technologia
 Kierownik Kliniki Nowotworów w Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków; specjalista chirurgii onkologicznej i ogólnej, Centrum Onkologii, Warszawa	Stosowanie sorafenibu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznania – nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z grupy kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73, dla którego jednak nie ma odrębnego kodu ICD-10 i tylko dla tego rodzaju mięsaka przewodu pokarmowego istnieje zasadność stosowania sorafenibu w przypadkach zaawansowanych (przerzutowych i/lub nieresekcyjnych) po progresji na imatynibie i	Brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.	Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GIST opornych na imatynib i sunitynib innych niż wnioskowana. Pozytywne wyniki badania II i III fazy w GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem obejmują również niezarejestrowany lek jakim jest regorafenib, będący pochodną sorafenibu o podobnym działaniu (substancja ta jest niedostępna do leczenia chorych w Polsce).	Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu imatynibu i sunitynibu, którą można porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najsukuteczniejsza technologia
	<p>sunitynibie (stosowanych w ramach programu lekowego). Nie ma standardowych opcji terapeutycznych u pacjentów chorych na zaawansowany GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem (regorafenib – pochodna sorafenibu jest nadal niezarejestrowany w tym wskazaniu w Unii Europejskiej, a jedynie w USA, w oparciu o dodatnie badanie III fazy). W oparciu o dane z piśmiennictwa oraz danych z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii w Warszawie (gdzie stosowany jest sorafenib) liczba nowych przypadków rocznie (GIST o odpowiednim stanie sprawności WHO 0-2 po progresji na imatynibie/sunitynibie) kwalifikujących się potencjalnie się do leczenia sorafenibem wynosi 20.</p>			

## 4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST oraz raka tarczycy. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W ramach procesu analitycznego, w dniu 29 listopada 2013 r. (Medline via PubMed i Cochrane Library) i 9 grudnia (Embase via OVID) dokonano przeszukania baz informacji medycznej z wykorzystaniem czułej strategii wyszukiwania (Załącznik 2.). Słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

PICOS	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	GIST	-
	Rak tarczycy	-
Interwencja	Sorafenib	-
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy analizy ekonomiczne rekomendacje kliniczne i finansowe badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej populacji	opisy przypadków, serie przypadków abstrakty konferencyjne

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

### 4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (*Tan 2010*) dotyczący stosowania inhibitorów angiogenezy (sorafenib, vandetanib, axitinib) w leczeniu przerzutowego raka tarczycy. Jego celem była ocena korzyści i ryzyka stosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu przerzutowego raka tarczycy, w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 4.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy dotyczące raka tarczycy (*DECISION trial*), opisane w 1 publikacji pełnotekstowej (Brose 2011) oraz w 2 abstraktach konferencyjnych (*Brose 2013, Schlumberger 2013*), a także w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);
- 1 badanie prospektywne II fazy dotyczące GIST (*Park 2012*).

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>DECISION trial</b> <b>(NCT00984282)</b></p> <p>Brose 2011 Brose 2013 Schlumberger 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bayer, Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>prospektywne badanie kliniczne III fazy, randomizowane ze stratyfikacją, z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</p> <p><b>Okres obserwacji [mediana (zakres)]:</b> Bd</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT dla skuteczności, dla bezpieczeństwa – pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku</p> <p><b>Utrata pacjentów:</b> 57% w grupie badanej i 22% w grupie kontrolnej (zgubieni z obserwacji: 4/417)</p>	<p>Sorafenib p.o. 400 mg bid vs. placebo</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek &gt; 18 lat,</li> <li>– oczekiwana długość życia &gt; 12 tygodni,</li> <li>– miejscowo zaawansowany/przerzutowy DTC, z co najmniej jedną mierzalną zmianą za pomocą TK lub MRI, progresja choroby w ciągu 14 miesięcy,</li> <li>– pacjenci nie mogą być kandydatami do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,</li> <li>– ECOG ≤ 2,</li> <li>– odpowiednia supresja hormonu stymulującego tarczycę TSH (&lt; 0,5 mU/l),</li> <li>– odpowiednia funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek,</li> <li>– choroba odporna na leczenie radioaktywnym jodem.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci, którzy przeszli poważną operację, otwartą biopsję lub doznali znaczącego urazu ≤ 30 dni przed randomizacją,</li> <li>– pacjenci z wcześniejszym lub równoczesnym nowotworem różniącym się pod względem umiejscowienia pierwotnego lub histologii od raka tarczycy ≤ 5 lat przed randomizacją, oprócz raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego i powierzchniowych (Ta, Tis lub T1) nowotworów pęcherza.</li> <li>– pacjenci z ogniskiem niezróżnicowanego raka tarczycy,</li> <li>– obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości, infekcja ≥ 2. stopnia, krwotok ≥ 3. stopnia, krwawienie ≤ 3 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>– występowanie lub historia skazy krwotocznej lub koagulopatii,</li> <li>– obecność nacieku tchawicy, oskrzeli lub przetyku ze znacznym ryzykiem krwawienia (brak leczenia miejscowego przed włączeniem do badania),</li> <li>– pacjenci z istotną klinicznie chorobą serca i / lub</li> </ul>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 417 (207 sorafenib, 210 placebo)</p> <p><b>Wiek (mediana):</b> 63</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS,</li> <li>• czas do progresji (TTP)</li> <li>• OS,</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby DCR (CR+PR+SD),</li> <li>• OR (CR+PR),</li> <li>• czas trwania odp.</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
			<p>niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (&gt; 150/90 mm Hg), pomimo optymalnego leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakażeni wirusem HIV, HBV lub HCV,</li> <li>- kobiety w ciąży lub karmiące piersią,</li> <li>- pacjentów z rozpoznaniem lub z podejrzeniem uczulenia na sorafenib lub nadwrażliwością na sorafenib lub każdy inny środek podawany w trakcie badania,</li> <li>- pacjenci leczeni za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej; przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), receptory VEGF; innych środków terapii celowanej; chemioterapii; talidomidu lub jego pochodnych,</li> <li>- równoczesna terapia radioaktywnym jodem, chemioterapia lub terapia eksperymentalna,</li> <li>- stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (ziele dziurawca, deksametazon &gt;16 mg/dobę, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital) w ciągu 7 dni od randomizacji.</li> </ul>		
<p><b>Park 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Korean Gastric Cancer Association, Bayer-Schering Pharma Korea</p>	<p>prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne</p> <p><b>Okres obserwacji [mediana (zakres)]:</b> 11,0 m-cy (9,3–15,8 m-cy)</p> <p><b>Czas trwania terapii (mediana):</b> 5,7 m-ca (1,6–9,7 m-ca)</p>	<p>Sorafenib p.o. 400 mg bid</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z potwierdzonym histologicznie, przerzutowym GIST, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obejmujące zarówno imatinib jak i sunitynib,</li> <li>- brak ograniczeń co do liczby poprzedzających terapii (np. pacjenci mogli być leczeni innymi TKI, w tym nilotynibem lub chemioterapią w uzupełnieniu do imatinibu lub sunitynibu)</li> <li>- wiek ≥ 18 lat,</li> <li>- weryfikacja histologiczna GIST,</li> <li>- mierzalna choroba zgodnie z RECIST,</li> <li>- ECOG ≤ 2,</li> <li>- wyleczenie wszystkich toksycznych skutków wcześniejszych terapii do stanu wyjściowego lub AE 1. stopnia,</li> <li>- dobre funkcjonowanie narządów</li> </ul>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z potwierdzonym histologicznie, przerzutowym GIST, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie obejmujące zarówno imatinib jak i sunitynib (progresja choroby, brak tolerancji leczenia).</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 31 (ITT)</p> <p><b>Wiek [mediana (zakres)]:</b> 59 (31–78)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD),</li> <li>• RR,</li> <li>• PFS,</li> <li>• OS,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>



#### 4.2.1. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w populacji GIST

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedno badanie RCT III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane przez pacjentów leczonych sorafenibem.

**Tabela 9. Wyniki skuteczności sorafenibu w populacji z rakiem tarczycy na podstawie badania DECISION**

Punkt końcowy	Czas obserwacji (zakres)	Mediana		n/N (%)		HR (95% CI), wartość p
		SOR	PLC	SOR	PLC	
<b>PFS</b> (czas od randomizacji do radiologicznej progresji lub zgonu)	bd	<b>10,8 m-cy</b>	<b>5,8 m-cy</b>	-	-	<b>0,58</b> <b>(0,45-0,75),</b> <b>p&lt;0,0001</b>
<b>OS</b> (czas od randomizacji do zgonu)	bd	NR*	NR*	<b>21,7%<sup>#</sup></b>	<b>25,7%<sup>#</sup></b>	0,802 <sup>#</sup> (0,539-1,194 p=0,1381)
<b>TTP</b> (czas od randomizacji do radiologicznej progresji)	bd	<b>337 dni<sup>#</sup></b> <b>(283-451)</b>	<b>175 dni<sup>#</sup></b> <b>(160-238)</b>	-	-	<b>0,557</b> <b>(0,429-0,724)</b> <b>p&lt;0,0001</b>
<b>RR</b> (CR lub PR obserwowana w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego zakończeniu)	bd			<b>bd/196</b> <b>(12,2%)</b>	<b>1/201 (0,5%)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Czas trwania odpowiedzi</b> (czas od uzyskania CR lub PR do progresji lub zgonu)	bd	309 dni <sup>#</sup> (226-505)	NR*	-	-	-
<b>DCR</b> (CR, PR lub SD obserwowana w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego zakończeniu)	bd	-	-	<b>86,2%<sup>#</sup></b> <b>(80,6-90,7%)</b>	<b>74,6%<sup>#</sup></b> <b>(68,0-80,5%)</b>	<b>p=0,0015</b>
<b>SD</b>	6 m-cy	-	-	bd/207 (42%)	bd/210 (33%)	-

<sup>#</sup> - dane z <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00984282?term=NCT00984282&rank=1>; \*- Not reached

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8

mca vs 5,8 mca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75; p<0.0001). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego RR (CR+PR), jak i DCR (CR+PR+SD), odnotowano istotnie statystyczną różnicę między ramionami badania, na korzyść sorafenibu (12,2% vs 0,5% oraz 86,2% vs 74,6%).

W badaniu DECISION oceniano także jakość życia. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, pacjenci leczeni sorafenibem mieli niższe wyniki dla FACT-G, EQ-5D Indeks i EQ-5D VAS. We wszystkich trzech skalach pomiarowych zaobserwowano małe różnice, co wskazuje na niewielki, ale wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na HRQoL, na korzyść placebo.

**Tabela 10. Wyniki bezpieczeństwa sorafenibu w populacji z rakiem tarczycy na podstawie badania DECISION – działania niepożądane występujące z częstością >10% w grupie sorafenibu (clinicaltrials.gov)**

Punkt końcowy	Czas obserwacji (zakres)	n/N (%)		RR (95%CI) p value
		SOR	PLC	
Poważne działania niepożądane ogółem	bd	77/207 (37,2%)	55/209 (26,3%)	1.41 [1.06, 1.88] 0,02
Pozostałe działania niepożądane ogółem	bd	202/207 (97,6%)	171/209 (81,8%)	1.19 [1.11, 1.28] <0,00001
Nadciśnienie	bd	84/207 (40,6%)	26/209 (12,4%)	3.26 [2.20, 4.85] <0,00001
Anoreksja	bd	65/207 (31,4%)	10/209 (4,8%)	6.56 [3.47, 12.41] <0,00001
Zaparcie	bd	31/207 (14,9%)	17/209 (8,1%)	1.84 [1.05, 3.22] 0,03
Biegunka	bd	142/207 (68,6%)	32/209 (15,3%)	4.48 [3.21, 6.24] <0,00001
Infekcja grzybicza jamy ustnej	bd	48/207 (23,2%)	7/209 (3,4%)	6.92 [3.21, 14.94] <0,00001
Nudności	bd	43/207 (20,8%)	24/209 (11,5%)	1.81 [1.14, 2.87] 0,01
Wymioty	bd	23/207 (11,1%)	12/209 (5,7%)	1.94 [0.99, 3.79] 0,05
Zmęczenie	bd	102/207 (49,3%)	52/209 (24,9)	1.98 [1.51, 2.60] <0,00001
Ból brzucha	bd	27/207 (13,0%)	8/209 (3,8%)	3.41 [1.59, 7.32] 0,002
Ból pleców	bd	21/207 (10,1%)	21/209 (10,1%)	1.01 [0.57, 1.79] 0,97
Ból kończyn	bd	28/207 (13,5%)	18/209 (8,6%)	1.57 [0.90, 2.75] 0,11
Ból głowy	bd	37/207 (17,9%)	15/209 (7,1%)	2.49 [1.41, 4.40] 0,002
Ból gardła	bd	21/207 (10,1%)	8/209 (3,8%)	2.65 [1.20, 5.85] 0,02

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%)		RR
Utrata wagi	bd	96/207 (46,4%)	28/209 (13,4%)	3.46 [2.38, 5.03] <0,00001
Infekcje	bd	22/207 (10,6%)	12/209 (5,7%)	1.85 [0.94, 3.64] 0,07
Neuropatia	bd	30/207 (14,5%)	13/209 (6,2%)	2.33 [1.25, 4.34] 0,008
Kaszel	bd	32/207 (15,5%)	32/209 (15,3%)	1.01 [0.64, 1.58] 0,97
Duszność	bd	26/207 (12,6%)	26/209 (12,4%)	1.01 [0.61, 1.68] 0,97
Zmiana głosu	bd	25/207 (12,1%)	6/209 (2,9%)	4.21 [1.76, 10.04] 0,001
Łysienie	bd	139/207 (67,2%)	16/209 (7,7%)	8.77 [5.43, 14.18] <0,00001
Inne dermatologiczne	bd	27/207 (13,0%)	5/209 (2,4%)	5.45 [2.14, 13.88] 0,0004
Sucha skóra	bd	30/207 (14,5%)	12/209 (5,7%)	2.52 [1.33, 4.79] 0,005
Zespół ręka-stopa	bd	158/207 (76,3%)	20/209 (9,6%)	7.98 [5.22, 12.18] <0,00001
Świąd	bd	44/207 (21,3%)	22/209 (10,5%)	2.02 [1.26, 3.24] 0,004
Wysypka/łuszczenie	bd	104/207 (50,2%)	24/209 (11,5%)	4.38 [2.93, 6.53] <0,00001

Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib (37,2% vs 26,3% oraz 97,6% vs 81,8%).

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/łuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie. Poważne działania niepożądane występowały w pojedynczych przypadkach (<5%).

#### 4.2.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w populacji rak tarczycy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedno badanie prospektywne II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym GIST, po niepowodzeniu dwóch standardowych terapii (imatynib i sunitynib).

W poniższej tabelach zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane przez pacjentów leczonych sorafenibem.

Tabela 11. Wyniki skuteczności sorafenibu w populacji GIST na podstawie badania *Park 2012*

Punkt końcowy	Czas obserwacji (zakres)	Mediana (zakres)	n/N (%)	95% CI, p-value*
DCR	24 tyg.	-	11/31 (36%)	19–52%

				p<0,0001
	11,0 m-cy (9,3–15,8)	-	65%	-
RR	11,0 m-cy (9,3–15,8)	-	4/31 (13%)	1–25%
PR		-	4/31 (13%)	1–25%
SD		-	16/31 (52%)	-
PFS		4,9 m-ca (1,3–8,5)	-	-
OS		9,7 m-ca (7,2–12,2)	-	-

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby.

Mediana PFS wyniosła 4,9 mca, mediana OS zaś 9,7 mca.

**Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane 3 i 4 stopnia na podstawie badania Park 2012**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%)
Zespół ręka-stopa	11,0 m-cy (9,3–15,8)	5/31 (16%)
Biegunka	11,0 m-cy (9,3–15,8)	1/31 (3%)
Wysypka	11,0 m-cy (9,3–15,8)	1/31 (3%)
Nadciśnienie	11,0 m-cy (9,3–15,8)	2/31 (5%)
Zmęczenie	11,0 m-cy (9,3–15,8)	2/31 (6%)
Bóle stawów	11,0 m-cy (9,3–15,8)	1/31 (3%)
Anemia	11,0 m-cy (9,3–15,8)	3/31 (10%)
Ból brzucha	11,0 m-cy (9,3–15,8)	2/31 (6%)
Podwyższone wyniki prób wątrobowych	11,0 m-cy (9,3–15,8)	1/31 (3%)
Neutropenia	11,0 m-cy (9,3–15,8)	1/31 (3%)
Hiperbilirubinemia	11,0 m-cy (9,3–15,8)	2/31 (5%)

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia.

W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane zaskutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

### 4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowopodeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, łysienie, zespół, dłoniowo podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa odnośnie sorafenibu. Na stronie FDA odnaleziono 7 informacji odnośnie zmian oznaczenia produktu Nexavar® (sorafenib).

Tabela 13. Dodatkowe informacje dotyczące sorafenibu odnalezione w serwisie internetowym FDA

Data notatki	OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE
październik 2010 <sup>1</sup>	<i>Neomycyn</i> Jednoczesne podawanie neomycyny doustnie powoduje zmniejszenie ekspozycji na sorafenib	<i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i> Zmiana klasyfikacji dla zastoinowej niewydolności serca – częste działanie niepożądane. Dodanie Zespołu Stevensa-Johnsona, nadczynności tarczycy i zdarzenia podobne do choroby śródmiąższowej płuc do niezbyt częstych działań niepożądanych
marzec 2011 <sup>2</sup>	<i>Po wprowadzeniu leku do obrotu</i> Obrzęk naczynioruchowy i wywołane lekiem zapalenie wątroby.	
październik 2011 <sup>3</sup>	<i>Ryzyko wydłużenia odstępu QT</i> Nexavar może wydłużać odstęp QT / QTc i zwiększać ryzyko	<i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i> W badaniach klinicznych Nexavar odnotowano następujące dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem leku i odchylenia w badaniach

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm>

<sup>2</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm>

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm>

		<p>laboratoryjnych (bardzo częste 10% lub więcej, częste od 1 do mniej niż 10%, niezbyt częste 0,1% do mniej niż 1%):</p> <p><u>Sercowo-naczyniowe</u> : Często: zastoinowa niewydolność serca *, niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał Niezbyt często : przełom nadciśnieniowy * Rzadko: wydłużenie odstępu QT *</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p><u>Dermatologiczne</u>: zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)</p>
sierpień 2012 <sup>4</sup>	<p><i>Ryzyko toksyczności dermatologicznej</i></p> <p>Istnieją doniesienia o poważnych toksycznościach dermatologicznych, w tym zespole Stevensa-Johnsona ( SJS ) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) . Mogą one stanowić zagrożenie dla życia . Należy przerwać stosowanie produktu Nexavar w przypadku podejrzenia SJS lub TEN.</p> <p><i>Polekowe zapalenie wątroby</i></p> <p>Indukowane przez sorafenib zapalenie wątroby charakteryzuje wątrobowokomórkowa struktura uszkodzenia wątroby z istotnym zwiększeniem aktywności transaminaz co może prowadzić do niewydolności wątroby i śmierci. Może również wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny i INR. Należy regularnie monitorować wyniki prób wątrobowych. W przypadku znaczącego wzrostu stężenia transaminaz bez alternatywnego wyjaśnienia, takiego jak wirusowe zapalenie wątroby lub postępująca choroby nowotworowej, należy przerwać stosowanie produktu Nexavar.</p>	<p>Zespół ręka stopa, wysypka, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka</p> <p><i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i></p> <p>Metabolizm i odżywianie: hipokalcemia</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p>Nadwrażliwość: obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna</p> <p>Mięśniowo-szkieletowe: rabdmioliza</p>
czerwiec 2013 <sup>5</sup>		<p><i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i></p> <p>Hipokaliemia, białkomocz i zespół nerczycowy</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p>Zdarzenia podobne do śródmiąższowej choroby płuc</p>
październik 2013 <sup>6</sup>		<p>Po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p>Mięśniowo-szkieletowe: martwica kości szczęki</p>

<sup>4</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319233.htm>

<sup>5</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360014.htm>

<sup>6</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm>

listopad 2013 <sup>7</sup>	Upośledzenie supresji hormonu stymulującego tarczycę (TSH) w DTC - Nexavar upośledza egzogenną supresję tarczycy. W badaniu dotyczącym DTC, 99% pacjentów miało wyjściowy poziom tyreotropiny (TSH) poniżej 0,5 mU /l. Podniesienie poziomu TSH powyżej 0,5 mU /l obserwowano u 41% pacjentów leczonych produktem Nexavar w porównaniu z 16% pacjentów otrzymujących placebo	
----------------------------	--	--

#### 4.4. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

##### Ograniczenia:

- nie odnaleziono aktualnych opublikowanych badań wtórnych, które dostarczyły wiarygodnych informacji w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego;
- w jedynym odnalezionym badaniu RCT III fazy porównywano sorafenib do placebo, a nie do aktywnego komparatora;
- badanie DECISION nie posiada jeszcze pełnotekstowej publikacji w zakresie wyników; przytoczone wyniki pochodzą z abstraktów konferencyjnych oraz rejestru clinicaltrials.gov;
- dla wskazania rak tarczycy, badaniem z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności było prospektywne, eksperymentalne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, charakteryzujące się małą liczebnością próby;

##### Wnioski:

Na podstawie badania DECISION można stwierdzić, iż sorafenib istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu do placebo w populacji z zaawansowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem, przy znanym profilu bezpieczeństwa, spójnym z obserwowanym w innych populacjach.

Na podstawie badania Park 2012 można stwierdzić, iż sorafenib wykazuje aktywność w populacji pacjentów z zaawansowanym GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Ok 1/3 pacjentów utrzymuje kontrolę choroby powyżej 24 tygodni.

Zwraca uwagę szeroki zakres działań niepożądanych, w tym także poważnych i zagrażających życiu.

<sup>7</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319233.htm>

## 5. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania sorafenibu w GIST oraz raku tarczycy.



## 6. Wpływ na budżet płatnika

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat potencjalnej liczby pacjentów, którzy mogliby się kwalifikować do terapii sorafenibem.

**Tabela 14. Szacunkowa liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73.**

źródło	Roczna liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73			
KRN	<b>Tabela 15. Liczba zachorowań na ICD 10: C16, C17, C48, C72 w roku 2011 (KRN)*</b>			
	ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	
	C16	3510	1858	
	C17	128	124	
	C48	71	107	
	C73	411	1978	<b>RAZEM</b>
	<b>RAZEM</b>	4120	4067	<b>8187</b>
NFZ	liczba zgód na leczenie sorafenibem: 14 w 2012 roku i 28 w pierwszym półroczu 2013 r.			
Opinia ekspercka:	<b>20-30 chorych rocznie</b> - wyliczenie opiera się na danych dotyczących stosowania sunitynibu u chorych na GIST w Polsce i uwzględnia dane z badań klinicznych z sunitynibem/regorafenibem.			

\* - Z uwagi na brak danych w KRN dla liczby zachorowań w podziale na podgrupy ICD-10 przedstawiono dane dla grup ogólnych. Poza tym przytoczone dane obejmują wszelkiego typu nowotwory o określonej kodem lokalizacji. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona. Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z analizowanymi rozpoznaniem. Format przekazanych danych nie pozwala jednak stwierdzić, ilu unikalnych pacjentów te zgody dotyczyły.

Ponadto, z uwagi na zbyt duży rozrzut wyników, dane przekazane przez NFZ nie pozwoliły na określenie kosztu przypadającego na cykl leczenia. Najniższa raportowana wartość to 79 558,20 PLN a najwyższa 1 311 301,80 PLN (patrz: rozdział 3.4.1.)

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji sorafenibu w zakresie kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73. w ramach programu chemioterapii niestandardowej.


## 7. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach, zwrócono się do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych i wojewódzkich. Merytorycznej odpowiedzi udzielił 1 z 6 ekspertów poproszonych o opinię.

### Zasadność finansowania

Jedyny ekspert, który odpowiedział na prośbę Agencji, wypowiada się pozytywnie na temat finansowania sorafenibu. Odnosząc się do populacji chorych na GIST przytacza wyniki badań świadczące o skuteczności klinicznej sorafenibu w tym wskazaniu. Lek jest wysoce skuteczny (także w odniesieniu do mutacji wtórnych powstających u chorych na GIST), prawdopodobnie porównywalnie z regorafenibem (lek zarejestrowany w terapii GIST), ale charakteryzuje się prawdopodobnie lepszą efektywnością kosztową. Sorafenib powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych GIST po progresji po imatynibie i sunitynibie.

Tabela 16. Opinie ekspertów: zestawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania świadczenia

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Według obecnego stanu wiedzy uważa się, że sorafenib powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST po progresji na imatynibie i sunitynibie.</li> <li>✓ Sorafenib zarejestrowano dotychczas w leczeniu raka wątrobowokomórkowego i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Aktywność przeciwnowotworowa sorafenibu została wykazana <i>in vitro</i> na liniach komórkowych GIST opornych na imatynib, w tym w komórkach z obecnością mutacji KIT T670I będącej częstą przyczyną wtórnej oporności na imatynib.</li> <li>✓ Dane kliniczne odnośnie leczenia sorafenibem w kolejnych liniach leczenia po oporności wykazują dobry profil działania sorafenibu w odniesieniu do mutacji wtórnych powstających u chorych na GIST opornych na leczenie imatynibem i sunitynibem sorafenib. Jednak sorafenib nie był badany w odniesieniu do terapii chorych na GIST przez producenta. Regorafenib (bardzo podobny do sorafenibu) w oparciu o pozytywne wyniki badania III fazy w populacji chorych na zaawansowane GIST odporne na imatynib i sunitynib został zarejestrowany do terapii GIST. Z istniejących danych nie ma przesłanek do stwierdzenia, że regorafenib jest lekiem skuteczniejszym niż sorafenib, a można spodziewać się, że jego efektywność kosztowa sorafenibu jest mniejsza.</li> <li>✓ Proponowane jest finansowanie leczenia sorafenibem w omawianej populacji chorych do chwili podjęcia decyzji odnośnie regorafenibu (lub uwzględniając politykę zdrowotną i możliwość finansowania w naszym kraju), być może zamiast regorafenibu.</li> <li>✓ Z powodu braku innych opcji terapeutycznych w zaawansowanym GIST opornym na leczenie imatynibem i sunitynibem oraz fakt, że sorafenib jest lekiem o wysokiej skuteczności w GIST należy finansować leczenie sorafenibem w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe GIST po niepowodzeniu terapii sunitynibem i imatynibem. Lek jest wysoce skuteczny, prawdopodobnie porównywalnie z regorafenibem, a prawdopodobnie o lepszej efektywności kosztowej. Opinia ta została wydana po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) nt. leczenia sorafenibem w dawce 400 mg 2 razy dziennie przyjmowanym do progresji choroby.</li> </ul>

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### 1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-31/DJ/13 (data wpływu do AOTM 15 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, kody objęte zleceniem dotyczą: nowotworów złośliwych w obrębie układu pokarmowego oraz nowotworu złośliwego tarczycy. Opierając się na opinii [REDAKTOWANE], w niniejszym raporcie skoncentrowano się na nowotworach GIST oraz raku tarczycy.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13 z dnia 28 sierpnia 2013 r.

### 2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16.1, 16.8, 16.9), nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), nowotworami złośliwymi przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2, C48.8) oraz nowotworami złośliwymi tarczycy (ICD-10: C73). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*) oraz raka tarczycy.

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. 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. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniekroźności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna,

chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy (rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy, rak anaplastyczny) bądź z komórek C wytwarzających kalcytoninę (rak rdzeniasty). Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Ekspozycja na promieniowanie jonizujące to jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii. Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie, szacuje się, że populacja chorych wymagająca leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia obejmuje około 20 tys. osób. Zapaadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. rż. Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na podstawie BAC lub po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. W przypadkach nieoperacyjnych raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Leczenie uzupełniające <sup>131</sup>I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Leczenie rozsiewu raków z wykorzystaniem <sup>131</sup>I zróżnicowanych tarczycy można prowadzić z intencją radykalną lub paliatywną. Radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT) stosowana jest w anaplastycznym raku tarczycy, w raku zróżnicowanym po niedoszczętnej resekcji i braku możliwości wykonania operacji wtórnej oraz leczenia <sup>131</sup>I, jak również w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. U blisko 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej w skutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, które wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia). W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, i to niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat.

### 3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexavar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

### 4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu, finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Zdaniem eksperta klinicznego brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, a z wnioskowaną terapią można porównać jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi alternatywnie do sorafenibu w tej populacji pacjentów mogą być stosowane inne inhibitory kinaz tyrozynowych (nilotynib, dasatynib, regorafenib) oraz inhibitory HSP90, inhibitory mTOR, inhibitory IGFR-1, inhibitory HDAC, jak również BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi sorafenib w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib, sunitynib, pazopanib).

### 5. Ocena kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST oraz raka tarczycy. Analiza została przygotowana w oparciu o systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (*Tan 2010*) dotyczący stosowania inhibitorów angiogenezy (sorafenib, vandetanib, axitinib) w leczeniu przerzutowego raka tarczycy. Jego celem była ocena korzyści i ryzyka stosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu przerzutowego raka tarczycy, w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono także 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy, kontrolowane placebo, dotyczące zaawansowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (*DECISION trial*), opisane w 1 publikacji pełnotekstowej (Brose 2011) oraz w 2 abstraktach konferencyjnych (Brose 2013, Schlumberger 2013), a także w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);
- 1 badanie prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynbem (Park 2012).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mca vs 5,8 mca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75; p<0.0001). Mediana całkowitego przeżycia nie została

osiągnięta. W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego RR (CR+PR), jak i DCR (CR+PR+SD), odnotowano istotnie statystyczną różnicę między ramionami badania, na korzyść sorafenibu (12,2% vs 0,5% oraz 86,2% vs 74,6%).

W badaniu DECISION oceniano także jakość życia. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, pacjenci leczeni sorafenibem mieli niższe wyniki dla FACT-G, EQ-5D Indeks i EQ-5D VAS. We wszystkich trzech skalach pomiarowych zaobserwowano małe różnice, co wskazuje na niewielki, ale wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na HRQoL, na korzyść placebo.

Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib (37,2% vs 26,3% oraz 97,6% vs 81,8%). Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie. Poważne działania niepożądane występowały w pojedynczych przypadkach (<5%).

W badaniu *Park 2012*, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 mca, mediana OS zaś 9,7 mca.

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane zaskutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożadanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowopodeszwy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwy w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo podeszwy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

## 6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania sorafenibu w GIST oraz raku tarczycy.

## 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście do kilkudziesięciu zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z GIST i rakiem tarczycy, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 80 tys. do 1,3 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Dane z KRN mówią o ponad 8 tysiącach zachorowań rocznie na nowotwory określone kodami: C16, C17, C48 i C73. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą całych grup nowotworów o określonej lokalizacji, w dowolnym stadium. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji sorafenibu w zakresie kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73. w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### **8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianych wskazaniach.

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Natomiast, w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST i raka tarczycy.

#### **9. Status i warunki finansowania poza Polską**

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sorafenibu w GIST lub raku tarczycy.

#### **10. Uwagi dodatkowe**

brak

## 9. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny:

<b>PUO 2011</b>	<i>P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych, (w:) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok (pod red. M. Krzakowski). Tom I, Via Medica, Gdańsk 2011.</i>
<b>Szczeklik 2013</b>	<i>A. Szczeklik, Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.</i>

#### Rekomendacje kliniczne:

<b>ESMO 2012</b> (nowotwory GIST)	<i>European Sarcoma Network Working Group, Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii49–vii55.</i>
<b>ESMO 2012</b> (rak tarczycy)	<i>F. Pacini, M. G. Castagna; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii110–vii119</i>
<b>NCCN 2013</b> (nowotwory GIST)	<i>National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2013.</i>
<b>NCCN 2013</b> (rak tarczycy)	<i>National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2.2013.</i>
<b>PUO 2011</b> (nowotwory GIST)	<i>P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych, (w:) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok (pod red. M. Krzakowski). Tom I, Via Medica, Gdańsk 2011.</i>
<b>PUO 2011,</b> (rak tarczycy)	<i>K. Herman, M. Jarzqb, Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, (w:) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok (pod red. M. Krzakowski). Tom I, Via Medica, Gdańsk 2011.</i>

#### Badania pierwotne:

<b>Brose 2013</b>	<i>M.S. Brose, C.M. Nutting. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. BMC Cancer. 2011 Aug 11;11:349.</i> <i>M.S. Brose, C. Nutting, Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. J Clin Oncol 2013, 31(18).</i> <i>M. Schlumberger, B. Jarzab. Phase III randomized, double-blinded, placebocontrolled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC)-exploratory analyses of patient-reported outcomes. Thyroid 2013, 23:A49-A50.</i>
<b>Park 2012</b>	<i>S.H. Park, M.H. Ryu. 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 Dec;30(6):2377-83.</i>

#### Opublikowane przeglądy systematyczne:

<b>Tan 2010</b>	<i>A. Tan, N. Xia. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD007958</i>
-----------------	--



## Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ	2013-10-02
2	Zlecenie MZ	2013-10-15
3	NFZ – prośba o dane	2013-11-12
4	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	2013-11-12
5	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	2013-11-12
6	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	2013-11-12
7	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	2013-11-12
8	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	2013-11-12
9	[REDAKTOWANE] - prośba o opinię	2013-11-12
10	NFZ - dane	2013-11-13
11	[REDAKTOWANE] – wskazanie innego eksperta	2013-11-19
12	[REDAKTOWANE] – odmowa wydania opinii	2013-11-21
13	[REDAKTOWANE] - opinia	2013-11-25
14	MZ – zgoda na raporty skrócone	2013-11-05

## 10. Załączniki

**Załącznik 1.** Charakterystyka Produktu Leczniczego – Nexavar

**Załącznik 2.** Strategia wyszukiwania i wykres Quorum