

**„Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej”  
sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10  
C16; C17.8**

**Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych  
realizowanych w ramach programu chemioterapii  
niestandardowej**



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

AOTM- DS-431-01-2014  
Warszawa, marzec 2014 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

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. Wykaz skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Informacja dotycząca zlecenia MZ .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji .....	7
3.3. Problem zdrowotny.....	11
3.4. Oceniana technologia medyczna.....	12
3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego .....	12
3.4.2. Rekomendacje kliniczne .....	16
3.4.3. Rekomendacje finansowe .....	16
3.4.4. Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	16
3.5. Alternatywne technologie medyczne .....	16
3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.....	16
3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu.....	17
3.5.3. Stan finansowania w Polsce .....	18
3.5.4. Wybór komparatora .....	18
<b>4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej.....</b>	<b>20</b>
4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	20
4.2. Badania pierwotne .....	20
4.2.1. Wyniki skuteczności klinicznej.....	22
4.2.2. Wyniki bezpieczeństwa .....	22
4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	23
4.1. Ograniczenia oceny i wnioski analityków .....	25
<b>5. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....</b>	<b>26</b>
5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	26
5.2. Analiza ekonomiczna.....	26
5.2.1. Koszty świadczenia .....	26
5.2.2. Zestawienie kosztów-konsekwencji .....	27
5.2.3. Ograniczenia i wnioski .....	28
<b>6. Wpływ na budżet płatnika.....</b>	<b>30</b>
6.1. Populacja docelowa .....	30
6.2. Koszty świadczenia.....	30
6.3. Ograniczenia i wnioski.....	31
<b>7. Opinia ekspertów klinicznych .....</b>	<b>32</b>
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>33</b>

---

<b>9.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>37</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>38</b>

## 1. Wykaz skrótów

**AE** – analiza ekonomiczna  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**AKL** – analiza kliniczna  
**BIA** – analiza wpływu na budżet  
**BSC** – (ang. best supportive care) najlepsze leczenie podtrzymujące  
**CBR** – (ang. *clinical benefit rate*) – odsetek klinicznych korzyści (CR + PR + SD)  
**CR** – (ang. complete response) całkowita odpowiedź na leczenie  
**DCR** - współczynnik kontroli choroby  
**DKI** – deklaracja konfliktu interesów,  
**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  
**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  
**PFS** – (ang. *progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji  
**PR** - (ang. *Partial response*) częściowa odpowiedź na leczenie

**PUO** – Polska Unia Onkologii  
**RCT** – (ang. *Randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne  
**RD** – (ang. *Risk difference*) różnica ryzyk  
**RK AOTM** – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych  
**RP AOTM** – Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych  
**RR** – (ang. *response rate*) – odsetek odpowiedzi na leczenie  
**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:** 10 stycznia 2014 r.

**Znak pisma Ministra Zdrowia:** MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

**Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia:** 10 stycznia 2014 r.

---

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach), realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, obejmujących podanie:

sorafenibu w rozpoznaniach ICD-10: C16 i C17.8

---

**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 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM: 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

W celu realizacji niniejszego zlecenia wykorzystano wcześniejszy raport Agencji dotyczący identycznego problemu decyzyjnego, tj. „sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73, Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-26/27-2013, Warszawa, grudzień 2013 r. Powyższy dokument aktualizowano i uzupełniono o analizę ekonomiczną: kosztów-konsekwencji. Nie występowało ponownie z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych; wykorzystano opinię otrzymaną przy wcześniejszej ocenie.

Niniejszy raport zawiera analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz zestawienie kosztów i konsekwencji ocenianej technologii, a także analizę wpływu na budżet. Uzupełnieniem raportu jest opinia eksperta klinicznego oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

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

Wnioskowana technologia była już wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za utrzymaniem finansowania sorafenibu w zakresie kodów odpowiadających lokalizacji nowotworów w układzie pokarmowym, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Przedmiotem oceny Agencji był także sorafenib w leczeniu raka nerki i raka wątrobowokomórkowego.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013r.  w sprawie usunięcia świadczenia	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, <b>pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia</b>	<b>Zalecenia</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, <b>pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów</b>

<p>obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><b>imatynibem i sunitynibem</b>, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST. Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania DECISION, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>	<p><b>podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem</b>, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem oraz do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Dostępne dane naukowe, są umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują one na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST. Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończony badanie DECISION. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - Food and Drug Administration) do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>
<p>Stanowisko RP nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu</p>



<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, <b>pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</b></p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p>	<p>świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, <b>pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (National Comprehensive Cancer Network 2013, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST.</p>
--	---	--

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</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</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</p>

<p>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-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48</p>	<p>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 oznaczania mutacji KIT/PDGFR. 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>przewodu pokarmowego (GIST) ICD-1- C 15, C 16, C17, C 18, C 20, C 48". Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnosi chorzy o najwyższym ryzyku na wrotu 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, C17, C 18, C 20, C 48" p oszerzonego o populację pacjentów p o zabieguradykalnego 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, C17, C 18, C 20, C 48" p oszerzonego o populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Jednocześnie w ślad za Stanowiskiem Rady Prezes Agencji uważa, że kryterium zastosowania wnioskowanej terapii GIST powinno obejmować potwierdzenie obecności mutacji genu KIT lub/i PDGFR A, 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</p>
--	--	---

		alternatywnej opcji aktywnego leczenia.
--	--	---

Ponadto oceniano we wskazaniach:

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

### 3.3. Problem zdrowotny

#### Rozwinięcia kodów ICD-10

- **C16** - Nowotwór złośliwy żołądka
- **C17.8** - Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego

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

#### 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 patogeneza**

GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek "rozrusznikowych" 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 kinazy 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

## 3.4. Oceniana technologia medyczna

### 3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 3. Podstawowe informacje o sorafenibie [źródło ChPL Nexavar (ostatnia aktualizacja: 27/02/2014)]

<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej kod ATC: L01XE05
<b>Wskazania rejestracyjne</b>	<u>Rak wątrobowokomórkowy</u> Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1). <u>Rak nerkowokomórkowy</u> Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem

	<p>nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <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>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b><u>Dawkowanie:</u></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><b><u>Dostosowanie dawkowania</u></b> 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><b><u>Dzieci i młodzież</u></b> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku &lt; 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><b><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></b> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p><b><u>Niewydolność nerek</u></b> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, 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><b><u>Niewydolność wątroby</u></b> 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><b><u>Sposób podawania</u></b> 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 potykać popijając szklanką wody.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<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</p>

specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego preparatu podczas tj.:

#### Toksyczność dermatologiczna

Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych 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.

#### Nadciśnienie tętnicze

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.

#### Krwotok

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.

#### Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą 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 przebytym 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.

#### Wydłużenie odcinka QT

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

	<p>wątroby.</p> <p><u>Jednoczesne podawanie warfaryny</u></p> <p>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.</p> <p><u>Powikłania gojenia się ran</u></p> <p>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.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u></p> <p>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.</p> <p><u>Interakcje lekowe</u></p> <p>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.</p>
<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 w ocenianym wskazaniu.

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST 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.

### 3.4.3. Rekomendacje finansowe

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

### 3.4.4. 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 04.03.2014r. 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 sorafenibu w rozpoznaniach C16 i C17.8 w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013.**

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków o rozpoczęcie terapii	Liczba wydanych zgód na rozpoczęcie terapii	Liczba zrealizowanych zgód na rozpoczęcie terapii	Koszt zrealizowanych zgód na rozpoczęcie terapii	Liczba wniosków w na kontynuację terapii	Liczba wydanych zgód na kontynuację terapii	Liczba zrealizowanych zgód na kontynuację terapii	Koszt zrealizowanych zgód na kontynuację terapii
2012	C16	0	0	bd	0	0	0	bd	bd
	C17.8	1	1	bd	26 519,40	0	0	bd	bd
2013	C16	2	1	bd	26 519,40	0	0	bd	bd
	C17.8	2	2	bd	53 038,80	1	1	bd	bd

## 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.




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

Organizacja/rok/kraj	Treść rekomendacji
<b>NCCN 2013</b>	W przypadku niepowodzenia terapii imatynibem i sunitynibem: – regorafenib, – badania kliniczne, – rozważenie innych opcji tj.: sorafenib, nilotynib, dasatynib (na podstawie ograniczonych 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. 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).

### 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: C16; C.17.8.

**Tabela 6. Aktualna praktyka kliniczna w GIST.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najsukuteczniejsza za technologia
	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	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	Brak standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu imatynibu i sunitynibu, którą można porównać z ocenianą terapią

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najtańsza technologia	najszybciej za technologia
	<p>przewodu pokarmowego istnieje zasadność stosowania sorafenibu w przypadkach zaawansowanych (przerzutowych i/lub nieresekcyjnych) po progresji na imatynibie i 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>		<p>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).</p>	<p>w omawianym wskazaniu.</p>

### 3.5.3. Stan finansowania w Polsce

Wymieniane w rekomendacjach klinicznych: regorafenib, nilotynib, dasatynib, masatynib nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu GIST.

### 3.5.4. Wybór komparatora

Na podstawie rekomendacji klinicznych, opinii eksperta oraz analizy stanu finansowania w Polsce interwencji we wskazaniu GIST, należy stwierdzić brak refundowanego aktywnego komparatora dla sorafenibu w GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.



## 4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie dowodów naukowych wtórnych oraz pierwotnych 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 1). 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	-
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	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 nie odnaleziono żadnych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 4.2. Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono jedno badanie prospektywne II fazy (*Park 2012*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym GIST, po niepowodzeniu dwóch standardowych terapii (imatynib i sunitynib). Do badania włączono 31 chorych, u większości chorych stwierdzano mutację KIT w eksonie 11 (55%), pierwotną lokalizację w jelicie cienkim (68%) oraz dobry stan ogólny (ECOG 0-1: 90%).

Kontrolne wyszukiwanie aktualizacyjne w dniu 21 marca nie ujawniło nowych doniesień spełniających kryteria włączenia.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<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 imatynib 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 imatynibu lub sunitynibu)</li> <li>– wiek <math>\geq</math> 18 lat,</li> <li>– weryfikacja histologiczna GIST,</li> <li>– mierzalna choroba zgodnie z RECIST,</li> <li>– ECOG <math>\leq</math> 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 imatynib 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

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

**Tabela 9. 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.

Krótszy czas kontroli choroby powiązany był z wcześniejszą terapią nilotynibem, z IV linią leczenia oraz z genotypem innym niż mutacja KIT w eksonie 11.

#### 4.2.2. Wyniki bezpieczeństwa

**Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane 3 i 4 stopnia na podstawie badania Park 2012**

Punkt końcowy	Czas obserwacji	n/N (%)
Zespół ręka-stopą	11,0 m-cy (9,3–15,8)	5/31 (16%)
Biegunka		1/31 (3%)
Wysypka		1/31 (3%)
Nadciśnienie		2/31 (5%)
Zmęczenie		2/31 (6%)
Bóle stawów		1/31 (3%)
Anemia		3/31 (10%)
Ból brzucha		2/31 (6%)
Podwyższone wyniki prób wątrobowych		1/31 (3%)
Neutropenia		1/31 (3%)
Hiperbilirubinemia		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-stopą; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopą i anemia.

W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopą, 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 erytrodyzestezi 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 11. Dodatkowe informacje dotyczące sorafenibu odnalezione w serwisie internetowym FDA

Data notatki	OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE
październik 2010 <sup>1</sup>	<i>Neomycin</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	<i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i> W badaniach klinicznych Nexavar odnotowano

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

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

	zwiększać ryzyko	następujące dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem leku i odchylenia w badaniach laboratoryjnych (bardzo częste 10% lub więcej, częste od 1 do mniej niż 10%, niezbyt częste 0,1% do mniej niż 1%): <u>Sercowo-naczyniowe</u> : Często: zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał Niezbyt często: przełom nadciśnieniowy* Rzadko: wydłużenie odstępu QT* <i>Po wprowadzeniu leku do obrotu</i> <u>Dermatologiczne</u> : zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)
sierpień 2012 <sup>4</sup>	<i>Ryzyko toksyczności dermatologicznej</i> 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. <i>Polekowe zapalenie wątroby</i> 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.	Zespół ręka stopa, wysypka, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka <i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i> Metabolizm i odżywianie: hipokalcemia <i>Po wprowadzeniu leku do obrotu</i> Nadwrażliwość: obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna Mięśniowo-szkieletowe: rabdmioliza
czerwiec 2013 <sup>5</sup>		<i>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</i> Hipokaliemia, białkomocz i zespół nerczycowy <i>Po wprowadzeniu leku do obrotu</i> Zdarzenia podobne do śródmiąższowej choroby płuc
październik 2013 <sup>6</sup>		<i>Po wprowadzeniu leku do obrotu</i> Mięśniowo-szkieletowe: martwica kości szczęki
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.	

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

<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>

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



	Podniesienie poziomu TSH powyżej 0,5 mU /l obserwowano u 41% pacjentów leczonych produktem Nexavar w porównaniu z 16% pacjentów otrzymujących placebo	
--	---	--

#### 4.1. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

**Ograniczenia:**

- nie odnaleziono aktualnych opublikowanych badań wtórnych, które dostarczyłyby wiarygodnych informacji w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego;
- badaniem pierwotnym z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności było prospektywne, eksperymentalne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, charakteryzujące się małą liczebnością próby;

**Wnioski:**

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.

## 5. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

### 5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania sorafenibu oraz alternatywnych metod we wnioskowanym wskazaniu (GIST), przeprowadzono wyszukiwanie (marzec 2014 r.) w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), rejestrze analiz ekonomicznych (CEAR) i innych. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

### 5.2. Analiza ekonomiczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych, opinii eksperta oraz analizy stanu finansowania w Polsce interwencji we wskazaniu GIST, należy stwierdzić brak refundowanego aktywnego komparatora dla sorafenibu w GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Ponadto nie zidentyfikowano badania RCT, a nawet jakiegokolwiek badania z grupą kontrolną, w którym porównywanoby sorafenib z jakimkolwiek komparatorem. Odstąpiono więc od wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badanie II fazy, przedstawiono koszty i konsekwencje terapii sorafenibem.

Koszty świadczenia przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i pacjenta, ze względu na brak dopłaty pacjenta do leków stosowanych w chemioterapii niestandardowej.

Efekty terapii przedstawiono zgodnie z danymi z publikacji badania, z okresu obserwacji tego badania. Koszty przedstawiono w ujęciu miesięcznym, rocznym oraz okresie stanowiącym medianę trwania leczenia w badaniu *Park 2012*.

Uwzględnione koszty objęły jedynie koszty leków. Koszty podania zostały pominięte ze względu na doustne podanie sorafenibu. Z uwagi na ograniczenia czasowe pominięto także koszty monitorowania, leczenia działań niepożądanych, dotyczących ocenianego leczenia, co zostało opisane jako ograniczenie analizy.

#### 5.2.1. Koszty świadczenia

W jedynym badaniu prospektywnym włączonym do AKL dotyczącym stosowania sorafenibu w GIST oceniany lek stosowany był w dawce 400 mg doustnie 2x na dobę, co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar.

Ponieważ zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia<sup>8</sup>, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane, w celu oszacowania kosztów terapii sorafenibem posłużono się kosztem mg substancji oszacowanym na podstawie wysokości aktualnego limitu finansowania dla substancji czynnej sorafenib oraz w drugiej opcji – na podstawie danych publikowanych przez NFZ o wielkości i wartości refundacji dla substancji czynnej sorafenib za okres I-XI 2013r.<sup>9</sup> Cena za mg sorafenibu wyliczona na podstawie danych NFZ jest istotnie niższa od tej oszacowanej na podstawie aktualnego obwieszczenia, mimo niższej ceny hurtowej brutto i limitu

<sup>8</sup> OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

<sup>9</sup> Informacje publikowane przez Centralę NFZ w związku z art. 102 ust. 5 pkt 31 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) dodanym przez art. 63 pkt 26 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696), <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (dostęp w dniu 21.03.2014)

finansowania wynikającej z obniżenia marży hurtowej w 2014 r. względem roku 2013. Wynika to zapewne z zawartych umów podziału ryzyka.

**Tabela 12. Koszt substancji czynnej w terapii sorafenibem**

Źródło danych o cenie za mg	koszt/mg <sup>10</sup>	pojedyncza dawka [mg]	koszt/dawkę	liczba dawek /dzień	koszt/dzień	koszt/mc*	koszt/rok <sup>#</sup>
Obwieszczenie MZ z 24.02.2014	0,73	400	293,63	2	587,25	17 617,50	214 346,25
Dane NFZ o refundacji za 01-11.2013	0,40	400	161,47		322,95	9 688,47	117 876,34

\* - przy założeniu 30 dni w mcu, <sup>#</sup> - dla 365 dni

### 5.2.2. Zestawienie kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz koszty stosowania sorafenibu u pacjentów z GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Efekty dla terapii sorafenibem przedstawiono na podstawie jedyne badania prospektywnego uwzględnionego w AKL, *Park 2012*.

**Tabela 13. Zestawienie efektów klinicznych stosowania sorafenibu w GIST**

Badanie	Interwencja	n/N (%)			mediana [95% CI]		działania niepożądane
		DCR	PR	SD	PFS	OS	
<i>Park 2012</i>	sorafenib p.o. 400 mg bid	11/31 (36%)* 65%**	4/31 (13%)	16/31 (52%)	4,9 m-ca (1,3–8,5)	9,7 m-ca (7,2–12,2)	Zespół ręka-stopa (16%) Anemia (10%) Zmęczenie (6%) biegunka, wysypka, nadciśnienie, bóle stawów, ból brzucha, podwyższone wyniki prób wątrobowych, neutropenia, hiperbilirubinemia

\* - w 24 tygodniu, \*\* - w okresie obserwacji badania 11,0 m-cy (9,3–15,8)

Terapia sorafenibem pacjentów z GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem wiązała się z uzyskaniem współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD) w 36% przypadków w 24 tygodniu oraz 65% w medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8). 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. Terapia sorafenibem była dość dobrze tolerowana, 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-stop; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stop i anemia.

<sup>10</sup> Obliczenia własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>

Tabela 14. Zestawienie kosztów stosowania sorafenibu w GIST

Źródło danych o koszcie mg substancji	koszty leków
<b>1-miesięczna terapia</b>	
SOR w cenie z WLR	17 617,50 zł
SOR w cenie z danych NFZ	9 688,47 zł
<b>5,7-miesięczna terapia (mediana okresu obserwacja z badania Park 2012)</b>	
SOR w cenie z WLR	100 419,75 zł
SOR w cenie z danych NFZ	55 224,26 zł
<b>1-rocza terapia</b>	
SOR w cenie z WLR	214 346,25 zł
SOR w cenie z danych NFZ	117 876,34 zł

Z zestawienia kosztów terapii sorafenibem wynika, iż mogą się one różnić niemal dwukrotnie w zależności od przyjętego kosztu za mg substancji czynnej: zgodnie z wysokością limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu MZ lub z rzeczywistymi kosztami refundacji, uwzględniającymi instrumenty podziału ryzyka. Koszt miesięcznej terapii sorafenibem waha się więc od 9,7 tys. do 17,6 tys. PLN, rocznej: od 117,9 tys. do 214,3 tys. PLN, a w okresie równym medianie czasu trwania w badaniu Park 2012, tj. 5,7 mca: od 55,2 tys. do 100,4 tys. PLN.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

### 5.2.3. Ograniczenia i wnioski

#### Ograniczenia:

- Ze względu na brak jakiegokolwiek badania porównującego sorafenib z inną terapią, nie było możliwe wykonanie analizy efektywności kosztów.
- Ze względu na stwierdzenie braku komparatora refundowanego dla sorafenibu we wskazaniu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, zdecydowano się zaprezentować jedynie efekty i koszty terapii ocenianym lekiem.
- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ ze względu na nieakceptowalną toksyczność część pacjentów musi mieć dawki leków zmniejszane o połowę lub przerwać leczenie. Ponadto przyjęto stałe i niezmiennie w czasie compliance pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego, ze względu na nie przedstawienie dokładnych informacji na ten temat we włączonym do analizy badaniu.
- W analizie pominięto obliczenia dotyczące kosztów monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych. Stanowi to uproszczenie oraz ograniczenie niniejszego opracowania.

#### Wnioski:

Z zestawienia kosztów terapii sorafenibem wynika, iż mogą się one różnić niemal dwukrotnie w zależności od przyjętego kosztu za mg substancji czynnej: zgodnie z wysokością limitu finansowania w

aktualnym Obwieszczeniu MZ lub z rzeczywistymi kosztami refundacji, uwzględniającymi instrumenty podziału ryzyka. Zasadne zatem wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.


## 6. Wpływ na budżet płatnika

### 6.1. Populacja docelowa

Zgodnie z analizą rekomendacji klinicznych, odnalezionym badaniem Park 2012 oraz opinią eksperta klinicznego, stosowanie sorafenibu w rozpoznaniach C16 i C17.8 jest zasadne tylko w przypadku GIST po niepowodzeniu leczenia imatynbem i sunitynibem.

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

Tabela 15. Zestawienie danych na temat wielkości populacji docelowej

źródło			
KRN	<b>Liczba zachorowań na ICD 10: C16, C17, C48, C72 w roku 2011 (KRN)</b>		
	ICD-10	Mężczyźni	Kobiety
	C16	3510	1858
	C17	128	124
	<b>RAZEM</b>	5 620	
NFZ	liczba zgód na leczenie sorafenibem: - kody C16 i C17.8: 1 w 2012 r. i 4 w 2013 r. - kody: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 - 13 w 2012 roku i 21 w pierwszym półroczu 2013 r.		
<b>Opinia ekspercka:</b> 	<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 każdym stadium i fazie leczenia. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona.

Format danych przekazanych przez NFZ nie pozwala stwierdzić, ilu unikalnych pacjentów dotyczyły zgody wydane na leczenie. Konserwatywnie można przypuszczać, że jest to nie więcej niż 50 osób rocznie (łącznie 25 zgód na leczenie w połowie 2013 r.). Istnieje jednak prawdopodobieństwo, że za przytoczonymi kodami ICD-10 kryją się także inne niż GIST nowotwory przewodu pokarmowego.

Z szacunków własnych eksperta wynika, że roczna liczba chorych z GIST, wymagająca leczenia sorafenibem, wynosi 20-30 osób.

### 6.2. Koszty świadczenia

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane w AE i czas trwania terapii za badaniem Park 2012, tj. 5,7 mca, wydatki płatnika publicznego, w zależności od przyjętej liczby pacjentów rocznie, przedstawiają się następująco:

Tabela 16. Wydatki płatnika publicznego na sorafenib w GIST w ujęciu rocznym

Koszt 5,7 mcznej terapii	Roczna liczba pacjentów: 20	Roczna liczba pacjentów: 30	Roczna liczba pacjentów: 50
55 224,26 zł	1 104 485,20 zł	1 656 727,80 zł	2 761 213,00 zł
100 419,75 zł	2 008 395,00 zł	3 012 592,50 zł	5 020 987,50 zł

### 6.3. Ograniczenia i wnioski

**Ograniczenia:**

- Ze względu na stwierdzenie braku komparatora refundowanego dla sorafenibu we wskazaniu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, zdecydowano się zaprezentować jedynie wydatki płatnika związane z kosztami terapii ocenianym lekiem.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego, kosztów monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych. Stanowi to uproszenie oraz ograniczenie niniejszego opracowania.

**Wnioski:**

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie wysokości limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ dotyczącego wykazów leków refundowanych i czas trwania terapii za badaniem Park 2012, tj. 5,7 mca, roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 1,1 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 1,7 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 2,8 mln PLN.

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie danych NFZ o wielkości i kosztach refundacji sorafenibu w okresie 01-11.2013 r., roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 2 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 3 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 5 mln PLN.


## 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 17. 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 imatinib 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 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM: 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

Przygotowano raport zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz zestawienie kosztów i konsekwencji ocenianej technologii, a także analizę wpływu na budżet. Uzupełnieniem raportu jest opinia eksperta klinicznego oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

### 2. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16) oraz nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.8). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*).

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 podniedrożności 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.

### 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 (Nexafar) 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.

#### 5. Ocena kliniczna

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 1 badanie pierwotne prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem (*Park 2012*).

W badaniu *Park 2012*, 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.

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 ≥ 3. stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały 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 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 (≥1/10) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka,

tyśnienie, 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.

## **6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badanie II fazy, przedstawiono koszty i konsekwencje terapii sorafenibem. Koszty świadczenia przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i pacjenta, ze względu na brak dopłaty pacjenta do leków stosowanych w chemioterapii niestandardowej. Efekty terapii przedstawiono zgodnie z danymi z publikacji badania, z okresu obserwacji tego badania. Koszty przedstawiono w ujęciu miesięcznym, rocznym oraz okresie stanowiącym medianę trwania leczenia w badaniu *Park 2012*. Uwzględnione koszty objęły jedynie koszty leków. Koszty podania zostały pominięte ze względu na doustne podanie sorafenibu. Z uwagi na ograniczenia czasowe pominięto także koszty monitorowania, leczenia działań niepożądanych, co stanowi dodatkowe ograniczenie analizy.

Z zestawienia kosztów terapii sorafenibem wynika, iż mogą się one różnić niemal dwukrotnie w zależności od przyjętego kosztu za mg substancji czynnej: zgodnie z wysokością limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu MZ lub z rzeczywistymi kosztami refundacji, uwzględniającymi instrumenty podziału ryzyka. Koszt miesięcznej terapii sorafenibem waha się więc od 9,7 tys. do 17,6 tys. PLN, rocznej: od 117,9 tys. do 214,3 tys. PLN, a w okresie równym medianie czasu trwania w badaniu *Park 2012*, tj. 5,7 mca: od 55,2 tys. do 100,4 tys. PLN.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

## **7. Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie wysokości limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ dotyczącego wykazów leków refundowanych i czas trwania terapii za badaniem *Park 2012*, tj. 5,7 mca, roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 1,1 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 1,7 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 2,8 mln PLN.

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie danych NFZ o wielkości i kosztach refundacji sorafenibu w okresie 01-11.2013 r., roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 2 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 3 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 5 mln PLN.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianym wskazaniu. Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST 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.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST.

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

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sorafenibu w GIST w innych krajach.

**10. Uwagi dodatkowe**

brak

## 9. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny:

<b>PUO 2011</b>	<i>P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, Mięśaki 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>

#### Informacje o leku:

<b>ChPL Nexavar</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Nexavar, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf</a> , (ostatnia aktualizacja: 27/02/2014)
---------------------	--

#### Rekomendacje kliniczne:

<b>ESMO 2012</b>	<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>NCCN 2013</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2013.</i>
<b>PUO 2011</b>	<i>P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, Mięśaki 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>

#### Badania pierwotne:

<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>
------------------	--

### Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1.	Zlecenie MZ w sprawie usunięcia świadczenia	2014-01-10
2.	NFZ – prośba o dane	2014-01-20
3.	[REDAKTOWANE] – opinia w sprawie zakresu zlecenia	2014-01-16
4.	NFZ - dane	2014-03-04

## **10. Załączniki**

**Załącznik 1.** Strategia wyszukiwania i wykres Quorum

**Załącznik 2.** Badania retrospektywne dot. sorafenibu w GIST

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

## Załącznik 1.

## Strategie wyszukiwania

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed, w dniu 29 listopada 2013 r.

#31	Add	Search (((((((sorafenib[Text Word]) OR sorafenib tosylate[Text Word]) OR Nexavar[Text Word]) OR BAY 545-9085[Text Word]) OR BAY-545-9085[Text Word]) OR BAY 43-9006[Text Word]) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanide-4-methylbenzenesulfonate[Text Word]) OR sorafenib [Supplementary Concept])) AND (((((((GIST[Text Word]) OR GISTs[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumor[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumors[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumour[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumours[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasms[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcoma[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcomas[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[MeSH]) OR (((thyroid neoplasm[MeSH]) OR thyroid neoplasm[Text Word]) OR thyroid neoplasms[Text Word]) OR thyroid cancer[Text Word]) OR thyroid carcinoma[Text Word]) OR thyroid adenoma[Text Word]))	94	14:18:41
#30	Add	Search (((((((GIST[Text Word]) OR GISTs[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumor[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumors[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumour[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumours[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasms[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcoma[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcomas[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[MeSH]) OR (((thyroid neoplasm[MeSH]) OR thyroid neoplasm[Text Word]) OR thyroid neoplasms[Text Word]) OR thyroid cancer[Text Word]) OR thyroid carcinoma[Text Word]) OR thyroid adenoma[Text Word]))	49158	14:18:25
#29	Add	Search (((((((sorafenib[Text Word]) OR sorafenib tosylate[Text Word]) OR Nexavar[Text Word]) OR BAY 545-9085[Text Word]) OR BAY-545-9085[Text Word]) OR BAY 43-9006[Text Word]) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanide-4-methylbenzenesulfonate[Text Word]) OR sorafenib [Supplementary Concept]))	2085	14:18:04
#28	Add	Search sorafenib [Supplementary Concept]	2085	14:18:30
#27	Add	Search 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanide-4-methylbenzenesulfonate[Text Word]	0	14:16:11
#26	Add	Search BAY 43-9006[Text Word]	123	14:15:53
#25	Add	Search BAY-545-9085[Text Word]	0	14:15:12
#24	Add	Search BAY 545-9085[Text Word]	0	14:14:55
#23	Add	Search Nexavar[Text Word]	108	14:14:31
#22	Add	Search sorafenib tosylate[Text Word]	31	14:14:16
#21	Add	Search sorafenib[Text Word]	3551	14:13:50
#19	Add	Search (((thyroid neoplasm[MeSH]) OR thyroid neoplasm[Text Word]) OR thyroid neoplasms[Text Word]) OR thyroid cancer[Text Word]) OR thyroid carcinoma[Text Word]) OR thyroid adenoma[Text Word]))	42374	14:12:36
#18	Add	Search thyroid adenoma[Text Word]	634	14:11:58
#17	Add	Search thyroid carcinoma[Text Word]	13128	14:11:41
#16	Add	Search thyroid cancer[Text Word]	13088	14:11:25
#15	Add	Search thyroid neoplasms[Text Word]	35850	14:10:48
#14	Add	Search thyroid neoplasm[Text Word]	239	14:10:39
#13	Add	Search thyroid neoplasm[MeSH]	37458	14:10:02
#12	Add	Search (((((((GIST[Text Word]) OR GISTs[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumor[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumors[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumour[Text Word]) OR gastrointestinal stromal tumours[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasms[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcoma[Text Word]) OR gastrointestinal stromal sarcomas[Text Word]) OR gastrointestinal stromal neoplasm[MeSH]))	6824	14:08:56
#11	Add	Search gastrointestinal stromal neoplasm[MeSH]	3656	14:07:23
#10	Add	Search gastrointestinal stromal sarcomas[Text Word]	6	14:06:39
#9	Add	Search gastrointestinal stromal sarcoma[Text Word]	7	14:06:25
#8	Add	Search gastrointestinal stromal neoplasms[Text Word]	4	14:06:00
#7	Add	Search gastrointestinal stromal neoplasm[Text Word]	2	14:05:43
#6	Add	Search gastrointestinal stromal tumours[Text Word]	603	14:05:05
#5	Add	Search gastrointestinal stromal tumour[Text Word]	417	14:04:53
#4	Add	Search gastrointestinal stromal tumors[Text Word]	5024	14:04:34
#3	Add	Search gastrointestinal stromal tumor[Text Word]	2221	14:04:23
#2	Add	Search GISTs[Text Word]	1985	14:03:21
#1	Add	Search GIST[Text Word]	3859	14:03:16

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

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via OVID, w dniu 9 grudnia 2013 r.

#27	#25 AND #26	258
#26	#11 OR #17	30.506
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5.902
#24	'4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate':ab,ti AND [embase]/lim	1
#23	'bay 43-9006':ab,ti AND [embase]/lim	145
#22	'bay-545-9085':ab,ti AND [embase]/lim	0
#21	'bay 545-9085':ab,ti AND [embase]/lim	0
#20	nexavar:ab,ti AND [embase]/lim	177
#19	'sorafenib tosylate':ab,ti AND [embase]/lim	47
#18	sorafenib:ab,ti AND [embase]/lim	5.828
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	23.103
#16	'thyroid and adenoma':ab,ti AND [embase]/lim	0
#15	'thyroid carcinoma':ab,ti AND [embase]/lim	13.273
#14	'thyroid cancer':ab,ti AND [embase]/lim	12.432
#13	'thyroid neoplasms':ab,ti AND [embase]/lim	751
#12	'thyroid neoplasm':ab,ti AND [embase]/lim	239
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	7.440
#10	'gastrointestinal stromal sarcomas':ab,ti AND [embase]/lim	5
#9	'gastrointestinal stromal sarcoma':ab,ti AND [embase]/lim	5
#8	'gastrointestinal stromal neoplasms':ab,ti AND [embase]/lim	3
#7	'gastrointestinal stromal neoplasm':ab,ti AND [embase]/lim	2
#6	'gastrointestinal stromal tumours':ab,ti AND [embase]/lim	661
#5	'gastrointestinal stromal tumour':ab,ti AND [embase]/lim	446
#4	'gastrointestinal stromal tumors':ab,ti AND [embase]/lim	3.313
#3	'gastrointestinal stromal tumor':ab,ti AND [embase]/lim	2.445
#2	gists:ab,ti AND [embase]/lim	2.354
#1	gist:ab,ti AND [embase]/lim	4.802



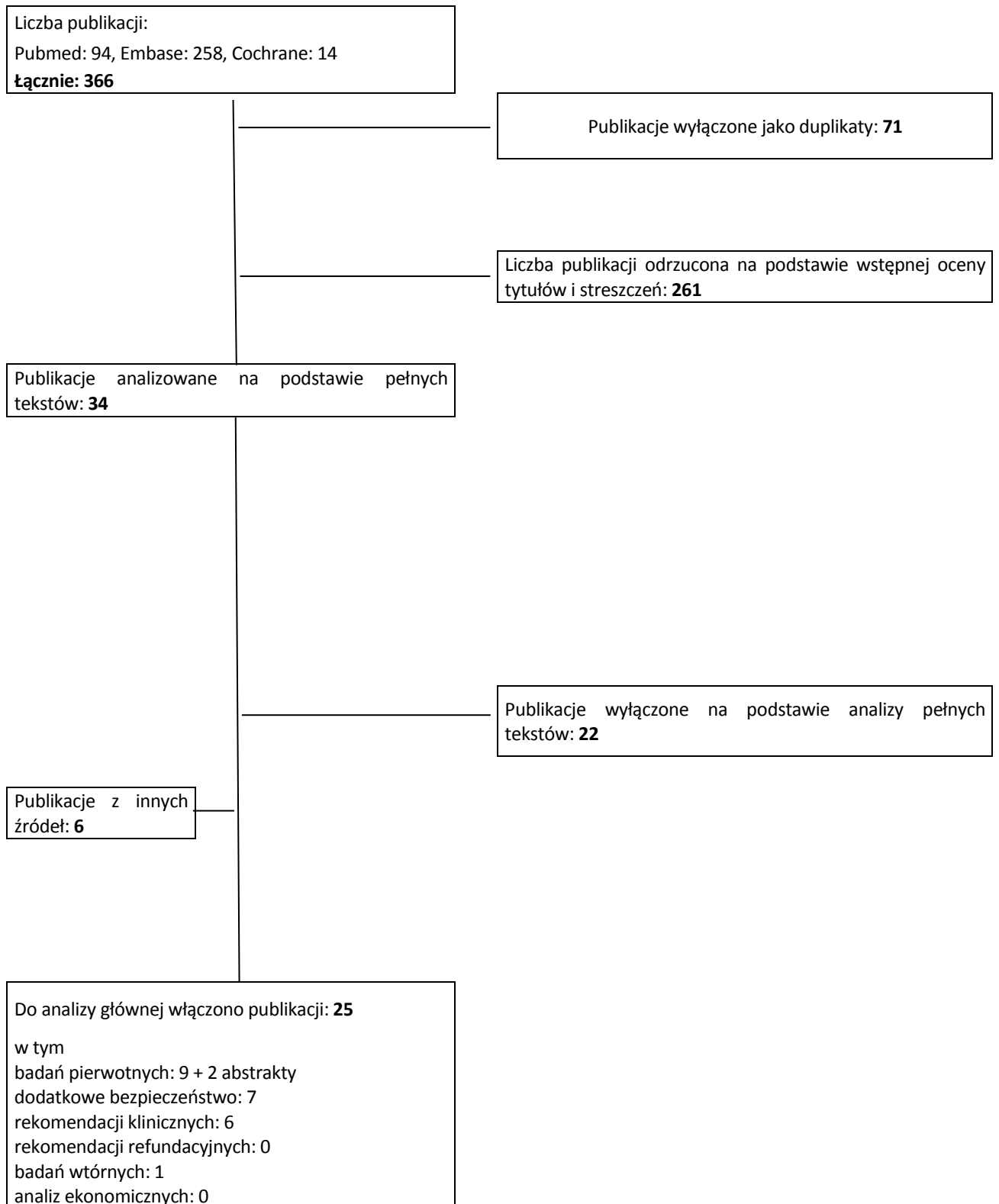
w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library, w dniu 29 listopada 2013 r.**

#1	GIST (Word variations have been searched)	S	174
#2	gastrointestinal stromal tumor (Word variations have been searched)	S	150
#3	gastrointestinal stromal neoplasm (Word variations have been searched)	S	80
#4	gastrointestinal stromal sarcoma (Word variations have been searched)	S	28
#5	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	M	78
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	III	250
#7	thyroid neoplasm (Word variations have been searched)	S	474
#8	thyroid cancer (Word variations have been searched)	S	580
#9	thyroid carcinoma (Word variations have been searched)	S	334
#10	thyroid adenoma (Word variations have been searched)	S	78
#11	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	M	391
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	III	818
#13	sorafenib (Word variations have been searched)	S	186
#14	sorafenib tosylate (Word variations have been searched)	S	6
#15	Nexavar (Word variations have been searched)	S	13
#16	BAY 545-9085 (Word variations have been searched)	S	0
#17	BAY-545-9085 (Word variations have been searched)	S	0
#18	BAY 43-9006 (Word variations have been searched)	S	19
#19	4- (4- (3- (4-chloro-3-trifluoromethylphenyl) ureido) phenoxy) pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate (Word variations have been searched)	S	0
#20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	III	194
#21	#6 or #12	III	1066
#22	#20 and #21	III	14

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

### Diagram QUORUM



## Załącznik 2.

Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz wyniki retrospektywnych analiz, opublikowanych w formie pełnotekstowej, dotyczących stosowania sorafenibu w GIST.

**Tabela 21. Charakterystyka badań retrospektywnych dotyczących stosowania SOR w GIST**

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	N	Populacja	Interwencja
<i>Montemurro 2013</i>	retrospektywne jednoramienne	mediana: 7,9 mca (0,3-39,7 mca)	124 (117 włączono do oceny odpowiedzi)	Zaawansowany GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem III/IV linia leczenia	SOR 400 mg bid  mediana czasu trwania terapii: 4,5 mca (0-39,7 mca)
<i>Italiano 2012</i>	retrospektywne wieloramienne	mediana: 27 mcy (22-32 mce)	223, w tym 55 w grupie SOR III linii i 14 w IV linii	GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem w I i sunitynibem w II linii III/IV linia leczenia	Sorafenib  mediana czasu trwania terapii: bd  (pozostałe ramiona: imatynib, nilotinib, BSC i inne)
<i>Kafeli 2012</i>	retrospektywne jednoramienne	bd	25	GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej III/IV linia leczenia	SOR 400 mg bid  mediana czasu trwania terapii: bd

**Tabela 22. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badań retrospektywnych dotyczących stosowania SOR w GIST**

Badanie	n/N (%)					mediana [95% CI]		Bezpieczeństwo
	RR	CR	PR	SD	PD	PFS	OS	
<i>Montemurro 2013</i>			10%	57%		6,4 mca (4,6-8 mca)	13,5 mca (10-21 mca)	toksyczność (56%) redukcja dawki SOR (1/3) przerwanie leczenia z powodu toksyczności (4%) zgon (0%) toksyczność skórna: wysypka, zespół ręka-stopa, inne (38%) zmęczenie (15%) biegunka (19%) nadciśnienie (4%) toksyczność III <sup>o</sup> (zespół ręka-stopa - 5%)
<i>Italiano 2012</i>	19% - 3 linia		42% - 3 linia 50% - 4 linia		-	4,9 mca (2,2-7,6 mca) - 3	10,7 mca (7,1-14,2 mca) - 3	bd

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

Badanie	n/N (%)					mediana [95% CI]		Bezpieczeństwo
	RR	CR	PR	SD	PD	PFS	OS	
						linia 7,5 mca (3,1–12 mca) - 4 linia	linia 11,5 mca (5,9–17 mca) - 4 linia	
<i>Kafeli 2012</i>	24%	0%	24%	16%	60%	7,2 mca (5,47- 8,92)	15,2 mca (9,2 – 21,13)	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (72%) przerwanie leczenia z powodu toksyczności (0%) wysypka (54%) trombocytopenia (34%) zmęczenie (38%) toksyczność III <sup>o</sup> (zespół ręka- stopa - 38%)

Tabela 23. Wyniki badania retrospektywnego *Italiano 2012*

Interwencja	n/N (%)			mediana [95% CI]		Bezpieczeństwo
	RR	CBR	PD	PFS	OS	
<b>III linia</b>						
<i>SOR</i>	19%	42%	bd	4,9 mca (2,2–7,6 mca)	10,7 mca (7,1–14,2 mca)	bd
<i>BSC</i>	bd	11%	bd	2,1mca (1,3–2,8 mca)	2,4 mca (1,8–2,9 mca)	bd
<i>imatynib ponownie</i>	6%	25%	bd	2,9 mca (2,2–3,5 mca)	7,5 mca (4–10,9 mca)	bd
<b>IV linia</b>						
<i>SOR</i>	bd	50%	bd	7,5 mca (3,1–12 mca)	11,5 mca (5,9–17 mca)	bd
<i>BSC</i>	bd	15%	bd	2 mca (1,3–2,7 mca)	2 mca (1,5–2,5 mca)	bd
<i>imatynib ponownie</i>	bd	28%	bd	4,5 mca (3,2–5,8 mca)	7,4 mca (3,6–11,2 mca)	bd

Badanie *Montemurro 2013* objęło 124 pacjentów z 13 ośrodków w Europie i USA, w tym również z Polski, u których sorafenib stanowił trzecią lub czwartą linię leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i czasami także nilotynibem. Najczęściej stwierdzano lokalizację pierwotną w jelicie cienkim (37%) i żołądka (28%). Chorobę miejscową stwierdzano u 45,9%, zaawansowaną u 12,9%, a przerzutową u 41,9% chorych. Mutacja w eksonie 11 KIT występowała u 26,6% chorych, w eksonie 9 KIT u 12,1%, PDGFR $\alpha$  1%, inne 9,7%. U 11,3% chorych nie stwierdzono mutacji KIT/PDGFR $\alpha$ , przy czym u 39,5% dane o statusie mutacji były niedostępne.

Mediana czasu leczenia sorafenibem wyniosła 4,5 miesiąca, przy czym u 26% chorych czas leczenia wyniósł powyżej 6 miesięcy, a u 15% powyżej 12 miesięcy.

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

Spośród 117 pacjentów włączonych ostatecznie do analizy wyników, częściową odpowiedź stwierdzano u 10% chorych, a stabilizację choroby u 57%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 6,4 miesiąca, a czasu przeżycia całkowitego (OS) 13,5 miesiąca. Nie stwierdzono różnic PFS i OS pomiędzy zastosowaniem sorafenibu w III i IV linii leczenia. Wykazano związek czasu do progresji z odpowiedzią na leczenie sorafenibem, stanem ogólnym, korzyścią kliniczną z wcześniejszej terapii imatynibem. Działania niepożądane (zazwyczaj w stopniu 1 i 2) odnotowano u 56% chorych, w tym u 38% wystąpiła toksyczność skórna. U 5% chorych stwierdzono zespół ręka stopa (HFS) w stopniu trzecim. Terapię przerwano z powodu działań niepożądanych u 4% chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z toksycznością leczenia.

W pracy *Italiano 2012* oceniano w GIST opornym na terapię imatynibem i sunitynibem zastosowanie sorafenibu, nilotynibu, monoterapii imatynibem, innych leków stosowanych samodzielnie lub w skojarzeniu z imatynibem oraz leczenia objawowego (BSC). Do badania włączono 223 chorych, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej dwóch linii leczenia. U połowy pacjentów zmiana pierwotna była zlokalizowana w jelicie cienkim, u 37,5% w żołądku. U 77% pacjentów stwierdzano przerzuty do wątroby. Mutacje w eksonie 11 KIT zlokalizowano u 46%, u 10% w eksonie 9.

W trzeciej linii leczenia 30% biorących udział w badaniu otrzymywało nilotynib, 25% sorafenib, 18% imatynib, 8% BSC.

Korzyść kliniczną (CBR = CR+PR+SD) obserwowano u 42% leczonych sorafenibem, 35% - nilotynibem, 25% - imatynibem i u 11% leczonych objawowo, przy czym odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 19% w grupie otrzymującej sorafenib i 0% - nilotynib, a różnica ta była istotna statystycznie ( $p=0,0003$ ). Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła dla sorafenibu, nilotynibu, imatinibu i leczenia objawowego odpowiednio 4,9, 4,1, 2,9 oraz 2,1 a przeżycia całkowitego (OS) 10,7, 11,8, 7,5 i 2,4 miesiąca. W porównaniu z leczeniem objawowym zastosowanie sorafenibu wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu do progresji choroby (HR 0,3; 95% CI 0,1-0,7;  $p=0,005$ ) i całkowitego czasu przeżycia (HR 0,1; 95% CI 0,04-0,7;  $p<0,0001$ ). Zaobserwowano wpływ stanu ogólnego, poziomu albumin i hemoglobiny oraz mutacji KIT i PDGFRA na PFS, a stanu ogólnego i poziomu albumin na OS. Największą aktywność sorafenibu odnotowano w grupie chorych, u których nie stwierdzono mutacji w genie KIT i PDGFR (WT – wild-type).

W czwartej linii leczenia korzyść kliniczną z terapii sorafenibem odniosło 50% chorych w porównaniu do 28% w przypadku imatynibu, 25% - nilotynibu, czy 15% - BSC. Mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca, a mediana OS 11,5 miesiąca, obydwie były najdłuższymi spośród porównywanych terapii.

W badaniu *Kafeli 2012* analizowano wyniki leczenia sorafenibem 25 pacjentów z GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej, w III (48%)/IV (52%) linii leczenia. Najczęstszą pierwotną lokalizacją nowotworu było jelito cienkie (64%) i żołądek (20%). 68% charakteryzowało się chorobą przerzutową, z czego 64,7% umiejscowiona była w wątrobie. 84% pacjentów przyjmowało wcześniej imatynib >6 mcy. 76% pacjentów zostało zaklasyfikowanych do wysokiego ryzyka, 24% - do umiarkowanego.

Korzyść kliniczną (CBR = CR+PR+SD) zaobserwowano u 40% pacjentów przyjmujących sorafenib (16% PR i 24% SD), u 60% doszło do progresji choroby. Mediana PFS i OS osiągnęła, odpowiednio, 7,2 mca oraz 15,2 mca. Na długość PFS i OS istotny wpływ miały: długość stosowania imatynibu oraz odpowiedź na sorafenib. Działania niepożądane wystąpiły u 72% pacjentów, miały jednak w większości charakter łagodny do umiarkowanego i dawały się opanować redukcją dawki lub leczeniem wspomagającym. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym AE trzeciego stopnia był zespół ręka-stopa (38%); u 41% pacjentów zredukowano dawkę sorafenibu.