



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Nexavar (sorafenib)
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego:
program lekowy „Leczenie nowotworów
podścieliska przewodu pokarmowego
(GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”**

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

Raport nr: OT.434.14.2016

Data ukończenia: 29.04.2016 r.

Wykaz skrótów**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**ALAT** – aminotransferaza alaninowa**AspAT** – aminotransferaza asparaginianowa**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**cm** - centymetry**CTC** – (ang. *Common Terminology Criteria*) kryteria terminologii zdarzeń niepożądanych**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków**ESMO** – (ang. *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków w USA**GIST** – (ang. *gastrointestinal stroma tumors*) nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego**INR** – (ang. *International Normalized Ratio*) wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)**MedDRA** – (ang. *medical dictionary for regulatory activities*) słownik terminologii medycznej**mg** - miligramy**MZ** – Ministerstwo Zdrowia**N** – liczba pacjentów w grupie/badaniu**n** – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane**NCCN** – (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych**NCI** – (ang. *National Cancer Institute*) Narodowy Instytut ds. Raka**nd** – nie dotyczy**OS** – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite**PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie bez progresji**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej**PUO** – Polska Unia Onkologii**REG** - regorafenib**RK** – Rada Konsultacyjna**RP** – Rada Przejrzystości**SOR** - sorafenib**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**Ustawa o świadczeniach** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
3.1. Interwencja oceniana	7
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	8
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	15
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	16
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje	17
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	19
7. Opinie ekspertów klinicznych	20
8. Podsumowanie	21
9. Załączniki	23
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	23
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	23
9.3. Diagram selekcji badań	25
9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji	26
10. Piśmiennictwo	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2016-04-05
PLA.4600.213.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Program lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”,

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Nexavar (sorafenib), tabl. powł., 200 mg, 112 szt., kod EAN 5909990588169

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

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

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 05.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.213.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 04.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Z uwagi na fakt, że wskazana w rozdziale 1. *Podstawowe informacje o zleceniu* technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportów nr: AOTM-DS-431-26/27-2013 oraz AOTM-DS-431-01-2014, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych pismem z dnia 22.04.2016, znak DGL.036.38.2016.W.10229.PD.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 1. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań Agencji

Czynność	Komentarz Agencji
Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych	<p>Porównano Charakterystyki Produktu Leczniczego Nexavar: najnowszej dostępnej na stronie <i>European Medicines Agency</i> oraz dokumentu użytego w raporcie nr AOTM-DS-431-01-2014. Według informacji zawartych w najnowszej wersji ChPL Nexavar, produkt ten został zarejestrowany do stosowania w dodatkowym wskazaniu, tj. zróżnicowany rak tarczycy. Większość zmian w dokumencie jest spowodowana dodaniem tego wskazania. Niemniej jednak zmiany dotyczą również: dostosowywania dawkowania leku w razie zajścia takiej konieczności, działań niepożądanych (dodanie nowych działań niepożądanych oraz zmiana częstości występowania niektórych z nich), właściwości farmakokinetycznych oraz wpływu produktu leczniczego na środowisko.</p> <p>Stwierdzone w wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianego produktu leczniczego zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji przedstawiono w rozdziale 9.4. niniejszego opracowania.</p>

Czynność	Komentarz Agencji
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne praktyki klinicznej oraz zaktualizowano wytyczne opisane w poprzednich raportach (tam, gdzie dostępna była aktualizacja). Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego odnaleziono jedną publikację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u osób z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego: opis przypadku – <i>Murad 2014</i> . Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że aktualne roczne wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego” wynoszą około 2,8 mln PLN (wartość jednostek za 2015 rok).

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane wyniki z raportu Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015, dotyczące alternatywnej technologii medycznej tj. regorafenibu.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji do ocenianego programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” – sorafenib stosowany na zasadach *off-label* tzn. poza zarejestrowanymi wskazaniami. Zapisy ocenianego programu lekowego dotyczące stosowania sorafenibu są takie same jak wskazane w aktualnie finansowanym ze środków publicznych programie, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25.02.2016 r.

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji do ocenianego programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” dot. stosowania sorafenibu.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia sorafenibem</p> <ol style="list-style-type: none">1) wiek powyżej 18 roku życia;2) potwierdzone histologicznie rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST);3) brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;5) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu;6) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;7) potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zubroda-WHO 0-1;8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 10,0 \text{ g/dl}$;9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby);10) brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu. <p>Określenie czasu leczenia sorafenibem w programie.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib;2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu;3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki;4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;5) rezygnacja pacjenta.
---	---

Źródło: zlecenie MZ

Poniżej przedstawiono wykaz wskazań zarejestrowanych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar (sorafenib):

- Rak wątrobowokomórkowy
Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego;
- Rak nerkowokomórkowy
Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii;
- Zróżnicowany rak tarczycy
Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Źródło: ChPL Nexavar

3.2. Wcześniej opinie Rady Przejrzystości

Produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) stosowany w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego był już wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniej stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego produktu leczniczego Nexavar we wskazaniu leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w ramach programu leczniczego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15; C16; C17; C18; C20; C48) u pacjentów z nowotworami typu GIST w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Rada akceptuje proponowane zapisy programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu. Wyniki badań klinicznych (jednoramienne, II faza) wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem zastosowanie sorafenibu pozwala na osiągnięcie częściowej odpowiedzi u 13% pacjentów, stabilizację u 52% chorych. Nie zanotowano kompletnych odpowiedzi. Mediany PFS i OS wynosiły odpowiednio 4,9 miesiąca i 9,7 miesiąca. Zastosowanie sorafenibu w trzeciej linii leczenia jest rekomendowane przez ESMO (2014) a także przez NCCN oraz PUO. Zdaniem ekspertów klinicznych zastosowanie sorafenibu w populacji chorych z nieskutecznością imatynibu i sunitynibu jest jedyną dostępną aktywną opcją terapeutyczną.</p>	<p>nd</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 96/2014 z dnia 28 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8. Właściwe wydaje się ograniczenie zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sorafenib we wnioskowanych</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>świadczania opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p>	<p>rozpoznaniu, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dostępne dane naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na przydatność wnioskowanej substancji w terapii nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia terapii przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia 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>Rekomendacja nr 185/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie 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”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia 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, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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, 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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia 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 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 184/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie 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, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu 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, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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, 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>

Źródło: www.aotm.gov.pl

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2015 r., ESMO z 2014 r. oraz PTOK zaktualizowanymi w 2014 r. (patrz rozdz. 4), u pacjentów z GIST po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem zaleca się stosowanie regorafenibu.

Zgodnie z zapisami ChPL Stivarga¹ (regorafenib), lek ten jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów: m.in. z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Wskazania rejestracyjne regorafenibu są zbieżne z ocenianym wskazaniem *off-label* dla sorafenibu, w związku z tym stanowi on alternatywę terapeutyczną względem ocenianej technologii.

Należy zauważyć, że lek Stivarga (regorafenib), nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

¹ Podmiotem odpowiedzialnym dla leku Stivarga (regorafenib) jest ta sama firma co dla leku Nexavar (sorafenib) tj. Bayer Pharma AG.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzednich raportów Agencji, w ramach niniejszego Raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych opublikowanych w latach 2014-2016.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society for Medical Oncology* (<http://www.esmo.org/Guidelines>)
- *National Comprehensive Cancer Network* (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<http://www.nice.org.uk/guidance>)
- *ASCO* (<http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>)
- *National Health and Medical Research Council* (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- *National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>)
- *New Zealand Guidelines Group* (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- *Agency for Health Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- *GIN* (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>)
- *Trip DataBase* (www.tripdatabase.com)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8 i 11 kwietnia 2016 roku. Do raportu włączono 3 wytyczne: amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2015 roku, europejskie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2014 roku oraz polskie *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) – wytyczne z 2013 roku, które zostały zaktualizowane na dzień 28.10.2014 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne dotyczące nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego u pacjentów z nowotworami neresekcyjnymi, przerzutowymi oraz nawrotowymi, zalecają stosowanie schematu obejmującego 3 linie leczenia. Jako I linię leczenia rekomenduje się podawanie imatynibu. U pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na leczenie imatynibem bądź potwierdzono progresję choroby, rekomenduje się zastosowanie sunitynibu, jako II linię leczenia. W przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem i sunitynibem wytyczne NCCN 2015, ESMO 2014 oraz PTOK 2013 (zaktualizowane w 2014 r.) zalecają zastosowanie regorafenibu, jako III linii leczenia. W przypadku progresji choroby pomimo leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, w amerykańskich wytycznych NCCN 2015, zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem, nilotynibem lub pazopanibem, z kolei w wytycznych PTOK 2013 rekomenduje się leczenie sorafenibem lub włączenie pacjenta do badań klinicznych z nowymi lekami, natomiast w wytycznych ESMO 2014 zaleca się udział pacjentów w badaniach klinicznych lub zastosowanie terapii skojarzonej.

Należy zauważyć, że, wymienione w wytycznych NCCN 2015: dazatynib, nilotynib oraz pazopanib, nie posiadają wskazań rejestracyjnych zgodnych z ocenianym wskazaniem, ponadto nie są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny, stąd nie stanowią komparatora względem ocenianej technologii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
<p>Stany Zjednoczone NCCN 2015</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenie nowotworów tkanek miękkich, w tym GIST Metodyka: Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów Leczenie <u>nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych</u> GIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linia leczenia – imatynib. Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dzień, a w przypadku udokumentowanej mutacji w eksonie 9 genu KIT dawkę początkową należy zwiększyć do 800 mg/dzień. Leczenie stosuje się do progresji choroby. W przypadku utrzymywania się odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej należy kontynuować terapię imatynibem lub rozważyć resekcję po konsultacji chirurgicznej. W przypadku podjęcia leczenia operacyjnego należy zastosować leczenie pooperacyjne w zależności od wyniku leczenia chirurgicznego; ▪ II linia leczenia - w przypadku ograniczonej progresji choroby podczas terapii 400 mg/dzień imatynibu rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> – kontynuację leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dzień i rozważenie jednej z opcji leczenia progresji zmian, tj. resekcji jeśli to możliwe, radioablacji/embolizacji/chemoembolizacji, paliatywnej radioterapii u pacjentów z przerzutami do kości; – zwiększenie dawki imatynibu do dawki 800 mg/dzień (2 x 400 mg) jeżeli jest tolerowana lub zmiana na terapię sunitynibem w dawce 50 mg/dzień w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z 2-tygodniową przerwą) lub 37,5 mg leku przyjmowane codziennie; ▪ III linia leczenia - w przypadku dalszej progresji choroby pomimo wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem rekomendowane jest rozważenie następujących rozwiązań: <ul style="list-style-type: none"> – regorafenib w dawce 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie przyjmowania leku z tygodniową przerwą), – udział pacjenta w badaniu klinicznym, – najlepsze leczenie wspomagające. <p>Pacjentom, u których nie obserwuje się korzyści z leczenia imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem (u pacjentów z mutacją D842V), pazopanibem lub nilotynibem.</p>
<p>Europa ESMO 2014</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i monitorowania chorych na GIST Metodyka: Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ imatynib jest terapią standardową w przypadku miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych i przerzutowych GIST. Standardową dawką imatynibu jest 400 mg/dzień. Dostępne dane wskazują, że u pacjentów z mutacją w eksonie 9 genu KIT rekomendowaną dawką początkową imatynibu jest 800 mg/dzień; ▪ kompletna resekcja guzów przerzutowych wykazuje dobre rokowanie, jeżeli połączona jest ze skuteczną terapią imatynibem. Opcja chirurgiczna powinna być indywidualną decyzją w przypadku każdego z pacjentów. Może to być także opcja paliatywna u indywidualnych pacjentów z ograniczoną progresją podczas kontynuacji leczenia imatynibem. Opcją terapeutyczną są także procedury leczenia niechirurgicznego, takie jak ablacja; ▪ w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas przyjmowania imatynibu w dawce 400 mg/dzień należy rozważyć zwiększenie dawki leku do 800 mg/dzień, za wyjątkiem pacjentów z mutacjami opornymi na leczenie niższą dawką. Zwiększenie przyjmowanej dawki jest korzystne w przypadku mutacji w eksonie 9 genu KIT (jeżeli wyższa dawka nie była stosowana od początku leczenia); ▪ w przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem lub nietolerancji imatynibu standardowym lekiem stosowanym w II linii leczenia jest sunitynib. Rekomenduje się schemat 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy. Stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w trybie ciągłym można uznać za alternatywny schemat dawkowania; ▪ standardową terapią III linii u pacjentów z GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji wcześniejszego leczenia imatynibem i sunitynibem jest regorafenib; ▪ u pacjentów z przerzutami należy rozważyć udział w badaniach klinicznych nowych leków lub terapii skojarzonej.

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
<p>Polska</p> <p><i>PTOK 2013</i> (zaktualizowane 28.10.2014 r.)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia GIST</p> <p>Metodyka: Stanowisko autorów rekomendacji na podstawie wyników badań klinicznych</p> <p>Rekomendowane jest leczenie w wielodyscyplinarnych zespołach, które mają doświadczenie w terapii z nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi algorytm postępowania u chorych z GIST w przypadku guzów nieoperacyjnych, przerzutów oraz nawrotu choroby po zabiegu resekcyjnym obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I linię leczenia – imatynib w dawce 400 mg/dzień (w przypadku mutacji w eksonie 9. KIT dawka 800 mg/dzień) do progresji choroby; ▪ II linię leczenia – imatynib w dawce 800 mg/dzień do progresji choroby, ▪ II linię leczenia – sunitynib w dawce 50 mg/dzień (w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia imatynibem i sunitynibem) do progresji choroby; ▪ III linię leczenia – zastosowanie regorafenibu; ▪ w przypadku dalszej progresji włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami, rozważenie leczenia sorafenibem.

Źródło: NCCN 2015, ESMO 2014, PTOK 2013, AOTMiT-OT-4351-1/2015

5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej sorafenib w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, *The Cochran Library* oraz Embase via Ovid. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11 kwietnia 2016 roku. Zostało ono ograniczone do daty wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-DS-431-26/27-2013 oraz AOTM-DS-431-01-2014.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz medycznych zostały przedstawione w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Populacja: osoby dorosłe chore na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego.

Interwencja: sorafenib.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

Metodyka: wyłączano doniesienia konferencyjne.

Inne: publikacje opublikowane po dacie 29.11.2013 roku (baza Medline via PubMed) lub opublikowane od 2013 roku (baza Cochrane Library oraz Embase via Ovid); publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim;

Do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego przyjmujących sorafenib.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

❖ **Sorafenib**

W ramach wcześniejszych opracowań Agencji (AOTM-DS-431-26/27-2013 oraz AOTM-DS-431-01-2014) zidentyfikowano następujące badania dotyczące stosowania sorafenibu w GIST: *Park 2012*, *Montemurro 2013*, *Italiano 2012* oraz *Kefeli 2012*.

W ramach wyszukiwania aktualizującego Agencji, odnaleziono jedną publikację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania ocenianej substancji czynnej sorafenib u osób z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego: opis przypadku – *Murad 2014*.

Murad 2014

W publikacji przedstawiono przypadek 57-letniego mężczyzny narodowości wietnamskiej, z chorobą wieńcową w wywiadzie (8 lat wcześniej przeszedł zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej, powikłany wystąpieniem skurczowej niewydolności serca – frakcja wyrzutowa na poziomie 35-40%), który zgłosił się do szpitala z bólem brzucha. Pacjent zadeklarował brak spożywania alkoholu i zgłosił przyjmowanie leków tj.: metoprolol, chinapryl, tamsulosyna, kwas acetylosalicylowy oraz atorwastatyna. Wykonano badanie tomografii komputerowej brzucha, które wykazało niedrożność jelita cienkiego spowodowaną patologiczną masą o wymiarach 9,9 x 6,4 cm. Pacjent przeszedł operację, podczas której guz został usunięty. Badanie histopatologiczne wykazało, że guz ten to wieloogniskowy nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego z wysokim poziomem białka Ki-67. W guzie zlokalizowano receptory C-kit.

Pacjentowi zaproponowano terapię adjuwantową imatynibem, ale odmówił ze względu na możliwe skutki uboczne jego stosowania. Kontrolna tomografia komputerowa brzucha wykonana 6 miesięcy później wykazała nawrót choroby. Pacjentowi podano imatynib, który miesiąc później rozwinął ciężką biegunkę stopnia 3 w skali NCI CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) oraz ból brzucha, przy prawidłowych wynikach testów czynnościowych wątroby. Zaprzeszono terapii imatynibem. W następnej kolejności nie podano sunitynibu, pomimo, że jest on często stosowany u osób z nietolerancją lub opornością na imatynib, ponieważ jego podawanie może wiązać się z pogorszeniem już istniejącej niewydolności serca (stąd nie zastosowano tego leku w opisywanym przypadku). Pacjentowi przepisano sorafenib w dawce 200 mg podawanej dwa razy dziennie. W momencie rozpoczęcia leczenia sorafenibem pacjent miał prawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby. Po miesiącu stosowania sorafenibu odnotowano subiektywną poprawę odczuwania skutków ubocznych leczenia. Pacjent nie zgłaszał problemu z biegunką lub zespołem erytrodyzestazji dłoniowo-podeszwowej, natomiast zdarzeniami niepożądanymi, które raportował były zmęczenie oraz zawroty głowy (o nasileniu 1 stopnia w skali NCI CTC). Wyniki testów czynnościowych wątroby pozostawały w normie.

Dwa miesiące później pacjent zaobserwował ciemniejsze zabarwienie moczu oraz nasilenie bólów brzucha. W ciągu kilku dni rozwinęła się u niego żółtaczka (ang. *frank jaundice*) z brakiem zmiany stanu psychicznego. Pacjent został przyjęty na leczenie szpitalne. Badanie krwi wykazało prawidłowe poziomy alfa-1-antytrypsyny i ceruloplazminy oraz brak dowodów na wirusowe zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy też zakażenie wirusem Epstein-Barr i cytomegalowirusem. Trójfazowa tomografia komputerowa wykazała stłuszczenie wątroby oraz guzy miednicy sugerujące nawrót GIST. Wyniki biopsji wątroby wskazały na umiarkowane ostre zapalenie wątroby przebiegającego z martwicą miększu, cholestazą kanalikową (ang. *prominent canalicular cholestasis*) oraz naciekiem limfocytarnym. Odnotowano następujące zmiany w wynikach badania krwi: zwiększenie poziomu AlAT oraz AspAT, zwiększenie wartości bilirubiny całkowitej oraz bezpośrednio po 2. tygodniach, wzrost czasu protrombinowego i wskaźnika INR oraz zwiększenie poziomu fosfatazy alkalicznej. Odstawiono sorafenib i rozpoczęto leczenie prednizolonem wraz z podawaniem płynów dożylnych. Po 10 tygodniach terapii wyniki testów czynnościowych wątroby znormalizowały się. Po całkowitym wyrównaniu czynności wątroby pacjentowi zaczęto podawać sunitynib.

Autorzy publikacji wywnioskowali, że sorafenib może powodować zagrażającą życiu hepatotoksyczność i pacjenci, którzy go przyjmują, powinni być ściśle monitorowani.

Komentarz analityków Agencji: przedstawione w opisie przypadku działanie niepożądane znajduje się w aktualnej Charakterystyce Produktu Lecniczego Nexavar, wskazane jako zapalenie wątroby wywołane lekiem z adnotacją, że jest to działanie niepożądane, które może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem i że jest ono niezbyt częste lub też występuje jeszcze rzadziej niż rzadko.

❖ **Sorafenib vs regorafenib**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania Agencji nie odnaleziono badań porównujących stosowanie sorafenibu i regorafenibu w analizowanej populacji chorych. Z uwagi na fakt, iż regorafenib (Stivarga) był już przedmiotem oceny Agencji w populacji pacjentów z GIST, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane informacje z raportu nr AOTMiT-OT-4351-1/2015.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących regorafenib oraz sorafenib w populacji pacjentów chorych na GIST, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu, w raporcie nr AOTMiT-OT-4351-1/2015 Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań jednoramiennych II fazy (George 2012 i Park 2012).

Skuteczność

Zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z raportu Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015, wyniki badań jednoramiennych II fazy wskazują, że stosowanie REG oraz SOR u pacjentów chorych na GIST wiąże się z uzyskaniem porównywalnych odsetków częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ REG: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS (patrz szczegółowe wyniki str. 36-37 raportu nr AOTMiT-OT-4351-1/2015).

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie zestawienia wyników z badań jednoramiennych, jest obciążone znaczną niepewnością.

Bezpieczeństwo

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii, wykazanych w badaniach jednoramiennych dla REG i SOR (dane zaczerpnięto z raportu Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015). Wyniki przedstawione w tabeli poniżej dotyczą działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Tabela 5. Działania niepożądane występujące u chorych z GIST leczonych REG i SOR w badaniach jednoramiennych

Działanie niepożądane	REG		SOR	
	n/N	Odsetek (%)	n/N	Odsetek (%)
Zespół ręka-stopa	8/33	24%	5/31	16%
Biegunka	2/33	6%	1/31	3%
Wysypka	3/33	9%	1/31	3%
Nadciśnienie	12/33	36%	2/31	6%
Zmęczenie	2/33	6%	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%
Hipofosfatemia	5/33	15%	-	-
Podwyższony poziom lipazy	2/33	6%	-	-
Hiperurykemia	2/33	6%	-	-
Zdarzenia zakrzepowe	1/33	3%	-	-

Źródło: raport Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015

5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Nexavar

Porównano Charakterystyki Produktu Leczniczego Nexavar: najnowszej dostępnej na stronie *European Medicines Agency* oraz dokumentu użytego w raporcie nr AOTM-DS-431-01-2014 – patrz dodatkowo rozdz. 9.4. Według informacji zawartych w najnowszej wersji ChPL Nexavar, produkt ten został zarejestrowany do stosowania w dodatkowym wskazaniu, tj. zróżnicowany rak tarczycy. Większość zmian w dokumencie jest spowodowana dodaniem tego wskazania. Niemniej jednak zmiany dotyczą również: dostosowywania dawkowania leku w razie zajścia takiej konieczności, działań niepożądanych (dodanie nowych działań niepożądanych oraz zmiana częstości występowania niektórych z nich), właściwości farmakokinetycznych oraz wpływu produktu leczniczego na środowisko.

W najbardziej aktualnej wersji ChPL Nexavar wymienia się wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, tj.:

- występujące **bardzo często** ($\geq 1/10$):
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zakażenia,
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci limfopenii,
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci jadłowstrętu i hipofosfatemii,
 - zaburzenia naczyniowe w postaci krwotoku (w tym krwotoku z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotoku mózgowego) oraz nadciśnienia tętniczego,
 - zaburzenia żołądka i jelit w postaci biegunki, nudności, wymiotów i zaparć,
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci suchości skóry, wysypki, łysienia, zespołu ręka-stopą (erytrodyzestacji dłoniowo-podeszwowej), rumienia oraz świądu,
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu mięśniowego,
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci zmęczenia, bólu (w tym bólu j. ustnej, brzucha, kości, nowotworowego, głowy) oraz gorączki,
 - zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci zmniejszenia masy ciała, wzrostu aktywności amylazy oraz wzrostu aktywności lipazy,
- występujące **często** (od $\geq 1/100$ do $1/10$):
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zapalenia mieszków włosowych,
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci leukopenii, neutropenii, niedokrwistości oraz małopłytkowości,
 - zaburzenia endokrynologiczne w postaci niedoczynności tarczycy,
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalcemii, hipokaliemii oraz hiponatremii
 - zaburzenia psychiczne w postaci depresji,
 - zaburzenia układu nerwowego w postaci obwodowej neuropatii czuciowej oraz zaburzenia smaku,
 - zaburzenia ucha i błędnika w postaci szumów usznych,
 - zaburzenia serca w postaci zastoinowej niewydolności serca, niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału,
 - zaburzenia naczyniowe w postaci nagłego zaczerwienienia,
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci wycieku z nosa i dysfonii,
 - zaburzenia żołądka i jelit w postaci zapalenia j. ustnej (w tym suchości w j. ustnej i bólu języka), dyspepsji, dysfagii oraz choroby refluksowej przełyku,
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci rogowiaka kolczystokomórkowego/raka płaskonabłonkowego skóry, złuszczonego zapalenia skóry, trądziku, łuszczenia się skóry, hiperkeratozy,
 - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu stawów oraz skurczów mięśni,
 - zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci niewydolności nerek oraz białkomoczu,
 - zaburzenia układu rozrodczego w postaci zaburzenia erekcji,
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci astenii, zespołu grypopodobnego oraz zapalenia błon śluzowych,
 - zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz.

Źródło: ChPL Nexavar

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniu 11.04.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA, innych niż zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexavar.

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

Na stronie *European Medicines Agency* odnaleziono komunikat dotyczący sygnałów na temat występowania ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*). Zalecono dalsze monitorowanie występowania tego zdarzenia niepożądanego przez podmiot odpowiedzialnych za produkt leczniczy Nexavar.

Źródło: EMA 2015

Na stronie *Food and Drug Administration* odnaleziono następujące informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexavar:

- potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowa informacja dotycząca bezpieczeństwa: martwica kości szczęki,
- w przypadku znacznego wzrostu stężenia aminotransferaz, bez współwystępowania wirusowego zapalenia wątroby lub postępującej choroby nowotworowej, należy zaprzestać podawanie leku.

Źródło: FDA 2014, FDA 2013

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25.02.2016 r, produkt leczniczy Nexavar (sorafenib), finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)
- leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)
- leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48) - sorafenib stosowany na zasadach *off-label* tj. poza zarejestrowanym wskazaniem.

W ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48, finansowane są substancje czynne: imatynib, sunitynib oraz sorafenib. Zapisy ocenianego programu lekowego dotyczące stosowania sorafenibu są takie same jak aktualnie obowiązujące zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianego leku Nexavar.

Tabela 6. Dane z Obwieszczenia MZ dotyczące leku Nexavar (sorafenib)

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 tabl.	5909990 588169	15 660	16 443	16 443	15 660	bezpłatny	0

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

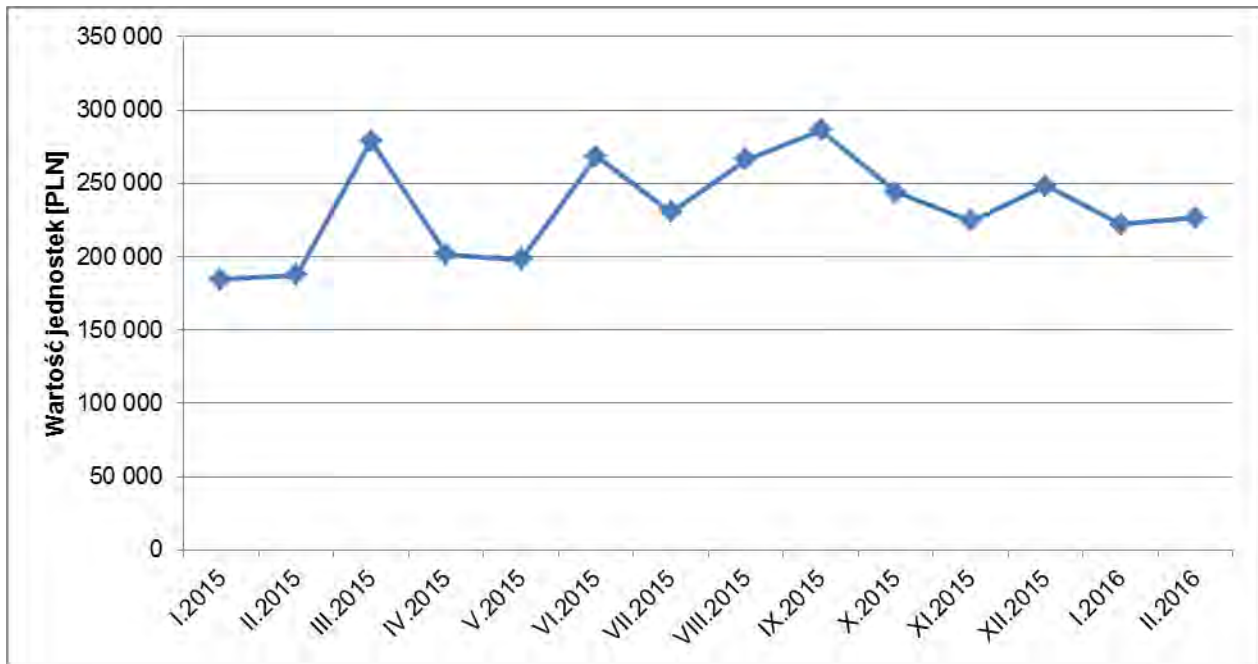
W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ, otrzymane pismem z dnia 22.04.2016, znak DGL.036.38.2016.W.10229.PD. Dane za 2014 rok obejmują miesiące: listopad, grudzień, natomiast za 2016 rok miesiące: styczeń luty.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL), ilość opakowań i kwota refundacji produktu leczniczego Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego” w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata). Dane aktualne na dzień 21.04.2016.

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora	Krotność rozliczonych produktów	Ilość opakowań	Wartość jednostek
2014 (listopad, grudzień)	20	785 800	35,08	309 887,48
2015 (cały rok)	60	7 169 200	320,05	2 817 955,58
2016 (styczeń, luty)	30	1 144 800	51,11	448 805,04

Źródło: dane NFZ

Na poniższym wykresie przedstawiono miesięczną wartość refundacji leku Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego” w latach 2015-2016.



Wykres 1. Miesięczna wartość refundacji leku Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego” w latach 2015-2016.

Źródło: dane NFZ

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, przy czym na dzień zakończenia prac nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 04.05.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania raportów nr: AOTM-DS-431-26/27-2013 oraz AOTM-DS-431-01-2014.

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane wyniki z raportu Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015, dotyczące alternatywnej technologii medycznej tj. regorafenibu.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2015 r., ESMO z 2014 r. oraz PTOK zaktualizowanymi w 2014 r. (patrz rozdz. 4), u pacjentów z GIST po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem zaleca się stosowanie regorafenibu.

Zgodnie z zapisami ChPL Stivarga (regorafenib), lek ten jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów: m.in. z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

Wskazania rejestracyjne regorafenibu są zbieżne z ocenianym wskazaniem *off-label* dla sorafenibu, w związku z tym stanowi on alternatywę terapeutyczną względem ocenianej technologii.

Należy zauważyć, że lek Stivarga (regorafenib), nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Rekomendacja kliniczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej NCCN 2015, ESMO 2014 oraz PTOK 2013 zaktualizowanymi w 2014 r. (patrz rozdz. 4), u pacjentów z GIST po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia imatynibem lub sunitynibem zaleca się stosowanie regorafenibu.

W przypadku progresji choroby pomimo leczenia imatynibem, sunitynibem i regorafenibem, w amerykańskich wytycznych NCCN 2015, zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem, nilotynibem lub pazopanibem, z kolei w wytycznych PTOK 2013 rekomenduje się leczenie sorafenibem lub włączenie pacjenta do badań klinicznych z nowymi lekami, natomiast w wytycznych ESMO 2014 zaleca się udział pacjentów w badaniach klinicznych lub zastosowanie terapii skojarzonej.

Analiza kliniczna

Sorafenib

W ramach wyszukiwania aktualizującego Agencji, odnaleziono jedną publikację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania ocenianej substancji czynnej sorafenib u osób z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego: opis przypadku – *Murad 2014*.

Autorzy publikacji *Murad 2014* wywnioskowali, że sorafenib może powodować zagrażającą życiu hepatotoksyczność i pacjenci, którzy go przyjmują, powinni być ściśle monitorowani.

Należy jednak zauważyć, że przedstawione w opisie przypadku działanie niepożądane znajduje się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexavar, wskazane jako zapalenie wątroby wywołane lekiem z adnotacją, że jest to działanie niepożądane, które może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem i że jest ono niezbyt częste lub też występuje jeszcze rzadziej niż rzadko.

Sorafenib vs regorafenib

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania Agencji nie odnaleziono badań porównujących stosowanie sorafenibu i regorafenibu w analizowanej populacji chorych. Z uwagi na fakt, iż regorafenib (Stivarga) był już przedmiotem oceny Agencji w populacji pacjentów z GIST, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane informacje z raportu nr AOTMiT-OT-4351-1/2015.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących regorafenib oraz sorafenib w populacji pacjentów chorych na GIST, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem imatynibu oraz sunitynibu,

w raporcie nr AOTMiT-OT-4351-1/2015 Agencja przedstawiła zestawienie wyników odnalezionych badań jednoramiennych II fazy (George 2012 i Park 2012).

Zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z raportu Agencji nr AOTMiT-OT-4351-1/2015, wyniki badań jednoramiennych II fazy wskazują, że stosowanie regorafenibu oraz sorafenibu u pacjentów chorych na GIST wiąże się z uzyskaniem porównywalnych odsetków częściowych odpowiedzi na leczenie, natomiast w zakresie pozostałych wyników wskazują na korzystniejszy wpływ regorafenibu: w stabilizacji choroby, korzyści klinicznej oraz mediany PFS.

Należy podkreślić, że wnioskowanie na podstawie zestawienia wyników z badań jednoramiennych, jest obciążone znaczną niepewnością.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że aktualne roczne wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego” wynoszą około 2,8 mln PLN (wartość jednostek za 2015 rok).

9. Załączniki

9.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-DS-431-26/27-2013	Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013 nr AOTM- DS-431-26/27-2013 „sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73”; Warszawa, grudzień 2013 r.
AOTM-DS-431-01-2014	Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej nr AOTM- DS-431-01-2014; „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8; Warszawa, marzec 2014 r.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 11.04.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST)) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide) AND ("2013/11/29"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])) Filters: English; French; German; Polish	21
#15	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST)) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide) Filters: Publication date from 2013/11/29	23
#14	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST)) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide)	82
#13	Search (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafen b tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide	5382
#12	Search sorafenib N-oxide	5381
#11	Search 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate	1
#10	Search BAY 545-9085	5381
#9	Search BAY-545-9085	5381
#8	Search sorafenib tosylate	5381
#7	Search BAY 43-9006	5407
#6	Search Nexavar	5387
#5	Search sorafenib	5381
#4	Search ((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST	10314
#3	Search GIST	5980
#2	Search "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	4693
#1	Search gastrointestinal stromal	8460

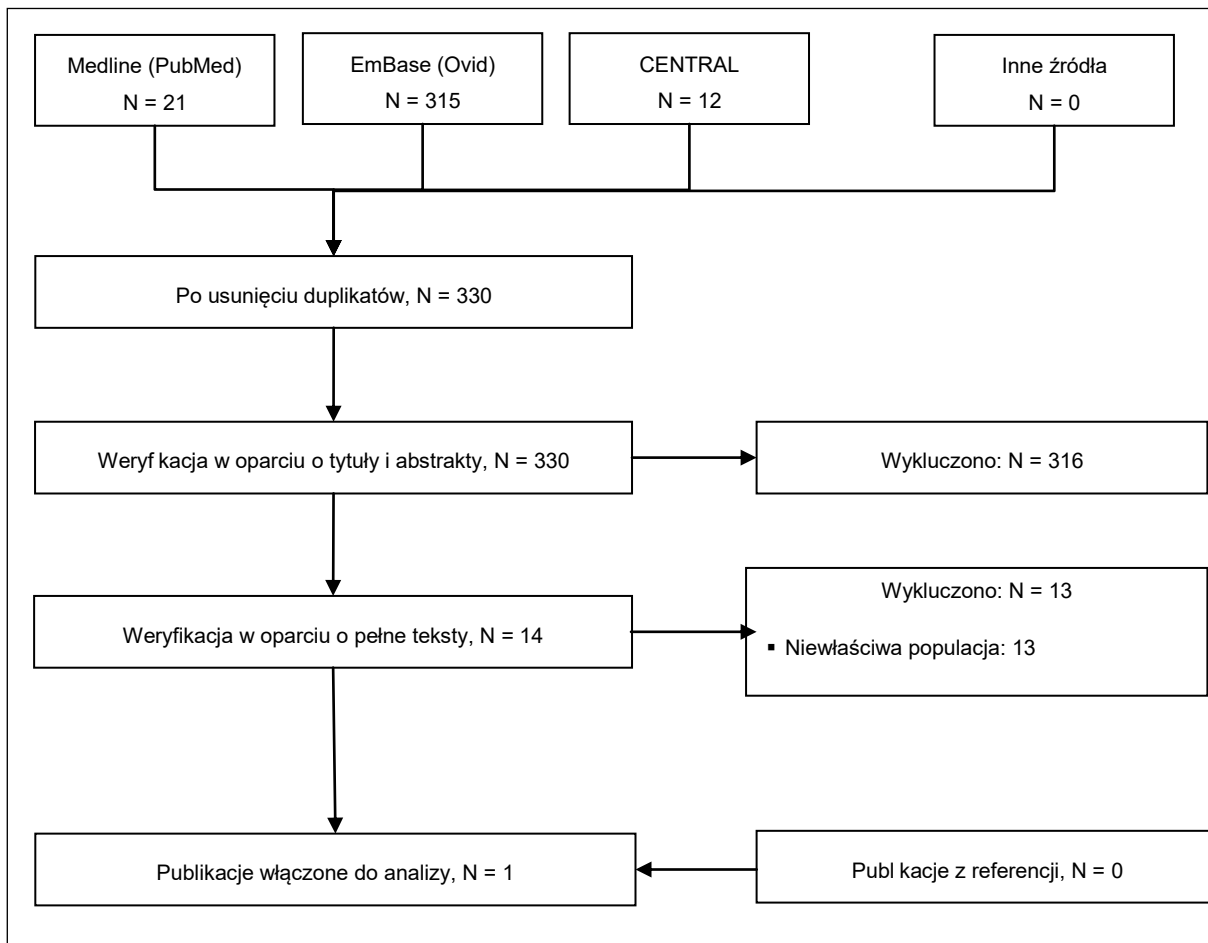
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp gastrointestinal stromal tumor/	11893
2	gastrointestinal stromal.af.	13817
3	GIST.af.	9517
4	1 or 2 or 3	17034
5	exp sorafenib/	19434
6	sorafenib.af.	20000
7	Nexavar.af.	2337
8	BAY 43-9006.af.	1050
9	sorafenib tosylate.af.	65
10	BAY-545-9085.af.	0
11	BAY 545-9085.af.	0
12	"4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate".af.	1
13	sorafenib N-oxide.af.	22
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	20016
13	4 and 12	1306
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	318
15	limit 16 to (english or french or german or polish)	315

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sorafenib (Word variations have been searched)	561
#2	Nexavar (Word variations have been searched)	16
#3	BAY 43-9006 (Word variations have been searched)	19
#4	sorafenib tosylate (Word variations have been searched)	6
#5	BAY-545-9085 (Word variations have been searched)	0
#6	BAY 545-9085 (Word variations have been searched)	0
#7	4- (4- (3- (4-chloro-3-trifluoromethylphenyl) ureido) phenoxy) pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate (Word variations have been searched)	0
#8	sorafenib N-oxide (Word variations have been searched)	0
#9	Enter terms for search #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	569
#10	GIST (Word variations have been searched)	267
#11	gastrointestinal stromal (Word variations have been searched)	262
#12	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	112
#13	Enter terms for search #10 OR #11 OR #12	405
#14	Enter terms for search #9 AND #13	12

9.3. Diagram selekcji badań



9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie starszej i najnowszej wersji ChPL Nexavar. Fragmenty ChPL Nexavar, które aktualnie mają inne brzmienie, w porównaniu do ChPL Nexavar wykorzystanego w raporcie nr AOTM-DS-431-01-2014 zostały oznaczone na **kolor szary**, umieszczone w nawiasach kwadratowych i napisane *kursywą*. Fragmenty z ChPL, których w poprzednim ChPL nie było w ogóle, zostały **wyróżnione pogrubioną czcionką**. Dodatkowe objaśnienia zaimplementowane przez analityka Agencji zostały **podkreślone**.

Tabela 11. Opis ocenianego produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – porównanie starszej i najnowszej wersji ChPL

<p>Wszystkie zarejestrowane wskazania</p>	<p>Rak wątrobowokomórkowy: Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego</p> <p>Rak nerkowokomórkowy: Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.</p> <p>Zróżnicowany rak tarczycy: Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.</p> <p>Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zakażenia, ✓ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci limfopenii, ✓ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci jadłowstrętu [poprzednio: anoreksja, wymieniona jako działanie niepożądane występujące często] i hipofosfatemii, ✓ zaburzenia naczyniowe w postaci krwotoku (w tym krwotoku z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotoku mózgowego*) oraz nadciśnienia tętniczego, ✓ zaburzenia żołądka i jelit w postaci biegunki, nudności, wymiotów i zaparc (poprzednio zaparcia wymienione jako działanie niepożądane występujące często), ✓ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci suchości skóry (poprzednio wymieniona jako działanie niepożądane występujące często), wysypki, łysienia, zespołu ręka-stopa (erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej), rumienia oraz świądu, ✓ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu mięśniowego (poprzednio wymieniony jako działanie niepożądane występujące często), ✓ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci zmęczenia, bólu (w tym bólu j. ustnej, brzucha, kości, nowotworowego, głowy) oraz gorączki (poprzednio gorączka wymieniona była jako działanie niepożądane występujące często), ✓ zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci zmniejszenia masy ciała (poprzednio wymienione jako działanie niepożądane występujące często), wzrostu aktywności amylazy oraz wzrostu aktywności lipazy. <p>Działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/100$ do $1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zapalenia mieszków włosowych (poprzednio wymienione jako działanie niepożądane występujące niezbyt często), ✓ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci leukopenii, neutropenii, niedokrwistości oraz małopłytkowości, ✓ zaburzenia endokrynologiczne w postaci niedoczynności tarczycy (poprzednio wymieniona jako działanie niepożądane występujące niezbyt często), ✓ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalcemii, hipokaliemii oraz hiponatremii (poprzednio hiponatremia wymieniona była jako działanie niepożądane występujące niezbyt często), ✓ zaburzenia psychiczne w postaci depresji, ✓ zaburzenia układu nerwowego w postaci obwodowej neuropatii czuciowej oraz zaburzenia smaku, ✓ zaburzenia ucha i błędnika w postaci szumów usznych, ✓ zaburzenia serca w postaci zastoinowej niewydolności serca*, niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału*.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ zaburzenia naczyniowe w postaci nagłego zaczerwienienia, ✓ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci wycieku z nosa (<u>poprzednio wymieniony jako działanie niepożądane występujące niezbyt często</u>) i dysfonii [<u>poprzednio: chrypkii</u>], ✓ zaburzenia żołądka i jelit w postaci zapalenia j. ustnej (w tym suchości w j. ustnej i bólu języka), dyspepsji, dysfagii oraz choroby refluksowej przełyku (<u>poprzednio choroba refluksowa przełyku wymieniona była jako działanie niepożądane występujące niezbyt często</u>), ✓ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci rogowiała kolczystokomórkowego / raka płaskonabłonkowego skóry (<u>poprzednio wymienione jako działanie niepożądane występujące niezbyt często</u>), złuszczonego zapalenia skóry, trądziku, łuszczenia się skóry, hiperkeratozy, ✓ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu stawów oraz skurczów mięśni, ✓ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci niewydolności nerek oraz białkomoczu, ✓ zaburzenia erekcji, ✓ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci astenii, zespołu grypopodobnego oraz zapalenia błon śluzowych, ✓ zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz. <p>Działania niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zaburzenia układu immunologicznego w postaci reakcji nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) oraz reakcji anafilaktycznej (<u>poprzednio reakcja anafilaktyczna była wymieniona jako działanie niepożądane występujące rzadko</u>), ✓ zaburzenia endokrynologiczne w postaci nadczynności tarczycy, ✓ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci odwodnienia, ✓ zaburzenia układu nerwowego w postaci odwracalnej tylnej leukoencefalopatii*, ✓ zaburzenia naczyniowe w postaci przełomu nadciśnieniowego*, ✓ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci zdarzeń przypominających śródmiąższowe choroby płuc* (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa itp.), ✓ zaburzenia żołądka i jelit w postaci zapalenia trzustki, zapalenia błony śluzowej żołądka oraz perforacji przewodu pokarmowego*, ✓ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci hiperbilirubinemii i żółtaczkii, zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz zapalenia dróg żółciowych, ✓ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci wyprysku oraz rumienia wielopostaciowego, ✓ zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci ginekomastii, ✓ zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci przemijającego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowej wartości INR oraz nieprawidłowego poziomu protrombiny. <p>Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zaburzenia układu immunologicznego w postaci obrzęku naczynioruchowego, ✓ zaburzenia serca w postaci wydłużenia odcinka QT, ✓ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zapalenia wątroby wywołanego lekiem*, ✓ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci zapalenia skóry wywołanego wcześniejszym napromienianiem, zespołu Stevensa-Johnsona, leukocytoklasycznego zapalenia naczyń krwionośnych oraz toksycznej nekrolizy naskórka, ✓ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci rhabdomyolizy, ✓ zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci zespołu nerczycowego. <p>Działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (tzn. częstość która nie może być określona na podstawie dostępnych danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zaburzenia układu nerwowego w postaci encefalopatii**. <p>Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów W badaniach klinicznych pewne działania niepożądane leku, takie jak zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiało kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u pacjentów w badaniach raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.</p>
--	---

* działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko;

** przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

10. Piśmiennictwo

Publikacje	
AOTMiT-OT-4351-1/2015	Analiza weryfikacyjna Agencji Nr: AOTMiT-OT-4351-1/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”; Data ukończenia: 13 marca 2015
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar - data ostatniej aktualizacji 20.01.2015: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf (dostęp 07.04.2016)
ChPL Stivarga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga – data ostatniej aktualizacji 17.03.2016 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf (dostęp 11.04.2016)
EMA 2015	10 April 2015 EMA/PRAC/257790/2015; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); Minutes of the meeting on 09-12 March 2015
ESMO 2014	The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, <i>Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> ; Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014
FDA 2013	Nexavar (Sorafenib) Tablets; Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) November 2013; http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm319233.htm (dostęp 14.04.2016)
FDA 2014	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between October December 2011 http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm295585.htm (dostęp 14.04.2016)
George 2012	George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, Choy E, Tap WD, Yap JT, Van den Abbeele AD, Manola JB, Solomon SM, Fletcher JA, von MM, Demetri GD: <i>Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: A multicenter phase II trial</i> . Journal of Clinical Oncology 2012;30:2401-2407.
Italiano 2012	Italiano A, Cioffi A, Coco P, Maki RG, Schöffski P, Rutkowski P, Le Cesne A, Duffaud F, Adenis A, Isambert N, Bompas E, Blay JY, Casali P, Keohan ML, Toulmonde M, Antonescu CR, Debiec-Rychter M, Coindre JM, Bui B: <i>Patterns of care, prognosis, and survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib</i> ; Ann Surg Oncol. 2012 May;19(5):1551-9.
Kefeli 2012	Kefeli U, Benekli M, Sevinc A, Yildiz R, Kaplan MA, Ciltas A, Balakan O, Isikdogan A, Coskun U, Dane F, Harputluoglu H, Karaca H, Yazilias D, Durnali A, Kaya AO, Demirci U, Gumus M, Buyukberber S: <i>Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third- or fourth-line treatment: A retrospective multicenter experience</i> ; Oncol Lett. 2013 Aug;6(2):605-611. Epub 2013 Jun 17.
Montemurro 2013	Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H, Trent J, Bauer S, Rutkowski P, Duffaud F, Pink D.: <i>Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis</i> ; Eur J Cancer. 2013 Mar;49 (5):1027-31.
Murad 2014	Murad W, Rabinowitz I, Lee FC: <i>Sorafenib-Induced Grade Four Hepatotoxicity in a Patient with Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Case Report and Review of Literature</i> ; ACG Case Rep J. 2014 Jan 10;1(2):115-7.
NCCN 2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) <i>Soft Tissue Sarcoma</i> ; Version 1.2015
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)
Park 2012	Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR, Kang BY, Kang YK.: <i>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</i> ; Eur J Cancer. 2013 Mar;49(5):1027-31.
PTOK 2013	Redakcja: Piotr Rutkowski, Krzysztof Krzemieniecki; Zespół autorski: Piotr Rutkowski, Krzysztof Krzemieniecki, Jacek Fjuth, Urszula Grzesiakowska, Arkadiusz Jeziorski, Konrad Ptaszyński, Janusz Ryś, Tomasz Świtaj, Marcin Zdzienicki; <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych</i> str. 473-478. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich_internet_2014.pdf (dostęp 13.04.2016 r.).