



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

**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 (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

#### Uzasadnienie

**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.

#### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



## Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku Ministra Zdrowia dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi: żołądka (ICD-10: 16.8, 16.9), jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2). 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 (średni wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedożności 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. 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.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest wskazany 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 C22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

## Alternatywne technologie medyczne

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.

### Skuteczność 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.

Do analizy włączono 1 badanie pierwotne: prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynbem (*Park 2012*).

W badaniu *Park 2012*, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD, gdzie CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 miesięcy; 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 czasu wolnego od progresji wyniosła 4,9 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego zaś 9,7 miesiąca.

### Bezpieczeństwo stosowania

Większość występujących zdarzeń niepożądanych (AE) stanowiły zdarzenia 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane 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 Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - *Food and Drug Administration*), odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Zgodnie z ChPL 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 dłoniowo-podeszwowy (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.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście do kilkudziesięciu zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z GIST i rakiem tarczycy, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 80 tys. do 1,3 mln złotych. Format

przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów mówią o niecałych 6 tysiącach zachorowań rocznie na nowotwory określone kodami: C16, C17 i C48. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą całych grup nowotworów o określonej lokalizacji, w dowolnym stadium. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

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

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

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

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (Polska Unia Onkologii, *European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network*). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13) w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie 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, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), po uzyskaniu stanowiska 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”

### **Piśmiennictwo**

1. 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”.
2. Raport skrócony nr: 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. 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