

**Regorafenib (Stivarga®)
w nowotworach podścieliskowych
przewodu pokarmowego (GIST)**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
1. CEL ANALIZY	6
2. POPULACJA	7
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	7
2.2 Epidemiologia.....	7
2.3 Klasyfikacja.....	8
2.4 Etiologia i patogenezę	10
2.5 Obraz kliniczny	13
2.6 Diagnostyka.....	14
2.7 Leczenie	16
2.7.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu 16	
2.7.1.1 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii	17
2.7.1.2 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) 21	
2.7.1.3 Wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN)	23
2.8 Przebieg naturalny i rokowanie.....	27
3. INTERWENCJA – REGORAFENIB (STIVARGA®)	29
3.1 Wskazania.....	29
3.2 Dawkowanie	30
3.2.1 Dostosowanie dawkowania	30
3.3 Przeciwwskazania	32
3.3.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	32
3.3.2 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	33
3.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	35
3.5 Zdarzenia niepożądane.....	35
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)	37
4. KOMPARATORY	39

5. EFEKTY ZDROWOTNE.....	41
6. REKOMENDACJE	42
7. DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	44
7.1 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach programu lekowego leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	47
8. PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	49
9. ANEKS.....	50
9.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	50
SPIS TABEL	51
SPIS RYCIN	53
PIŚMIENNICTWO	54

SKRÓTY I AKRONIMY

ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>)
FDG	fluorodeoksyglukoza
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
HFP	pole w dużym powiększeniu (ang. <i>high power field</i>)
ICC	komórki śródmiąższowe Cajala (ang. <i>interstitial cells of Cajal</i>)
KIT	kinaza tyrozynowa (ang. <i>tyrosine kinase</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NF1	nerwiakowłóknikowatość typu 1
PDGFRA	receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor α</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PKC	kinaza białkowa C (ang. <i>protein kinase C</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)

1. CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania regorafenibu (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2. POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to grupa nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, które prawdopodobnie wywodzą się z komórek śródmiąższowych Cajala (ICC). GIST mogą pojawić się w każdym miejscu przewodu pokarmowego. Najczęściej zlokalizowane są w żołądku (40 - 70%) oraz jelicie cienkim (20 - 35%), natomiast rzadko występują w odbytnicy (3%), jelicie grubym (1 - 2%) lub przełyku (< 1%). Niewielka liczba guzów została również zlokalizowana w sieci większej oraz krezce. GIST mogą rozwijać się również poza przewodem pokarmowym, najczęściej jednak pozostają w obrębie jamy brzusznej. Wspólną cechą komórek guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest ekspresja cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej (KIT) i stanowiących białkowy produkt protoonkogenu *c-kit*.^{1,2,3,4,5}

2.2 Epidemiologia

Wyniki badania przeprowadzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, obejmującego 14 krajów Europy sugerują, że liczba nowych zachorowań na GIST w ciągu roku wynosi 4 - 5 przypadków/milion mieszkańców krajów objętych badaniem (protokół 62005).⁶ W Stanach Zjednoczonych liczbę nowych przypadków GIST w ciągu roku szacuje się na 0,68 na 100 000 mieszkańców.⁷ W Polsce liczba nowych zachorowań (dane na podstawie kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych) oceniana jest na 150 - 190 przypadków rocznie.⁶ Wskaźniki zachorowalności na GIST dla wybranych krajów europejskich zostały przedstawione w Tab. 1.

Tab. 1. Liczba nowych przypadków GIST w Europie w ciągu roku.^{8,9,10,11,12,13}

	Kraj					
	Francja	Hiszpania	Holandia	Norwegia	Szwecja	Włochy
Liczba nowych przypadków	1,1/100 tys.*	0,71/100 tys.*	12,7/mln**	7,4/mln**	14,5/mln	1,42/100 tys.*

* standaryzowany wskaźnik zachorowalności wzg. wieku (ang. *age-standardised incidence rate*)

** standaryzowany wskaźnik zachorowalności wzg. wieku i płci (ang. *standardised age and gender adjusted*)

Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55 - 65 lat), ale nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego mogą występować w każdym wieku. GIST stanowią 1% wszystkich pierwotnych nowotworów przewodu pokarmowego. Są najczęściej występującymi nowotworami przewodu pokarmowego pochodzenia mezenchymalnego.^{14,15}

2.3 Klasyfikacja

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego należą do grupy mięsaków, czyli nowotworów tkanek miękkich. Ze względu na częstość występowania w populacji GIST zaliczane są do chorób rzadkich (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA44890),¹⁶ jednocześnie będąc najczęściej występującymi nowotworami w grupie mięsaków.³

Stopień zaawansowania GIST opisywany jest najczęściej przy użyciu klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*) opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Stopień zaawansowania nowotworu według skali TNM pokazuje jak bardzo choroba rozprzestrzeniła się w organizmie.

Skala TNM dla GIST:

- **T (*tumor*)** - opisuje wielkość guza pierwotnego, zmierzoną w centymetrach:
 - TX - guz pierwotny nie może zostać oceniony,
 - T0 - brak dowodów na wystąpienie guza pierwotnego,
 - T1 - guz o wielkości ≤ 2 cm,
 - T2 - guz o wielkości 2 - 5 cm,
 - T3 - guz o wielkości 5 - 10 cm,
- **N (*nodus*)** - opisuje czy wystąpiły przerzuty do węzłów chłonnych:
 - NX - brak możliwości oceny,
 - N0 - brak przerzutów,
 - N1 - obecność przerzutów,
- **M (*metastases*)** - opisuje czy wystąpiły przerzuty do innych narządów:
 - M0 - brak przerzutów,
 - M - obecne przerzuty.

Podczas oceny stopnia zaawansowania nowotworu bierze się pod uwagę również indeks mitotyczny (*mitotic rate*) - miarę szybkości podziałów i wzrostu komórek nowotworowych, określany jako niski lub wysoki (liczony w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu).¹⁷

Poniżej w tabeli przedstawiono ocenę stopnia zaawansowania GIST według skali TNM (Tab. 2).

Tab. 2. Stopień zaawansowania nowotworu podścieliskowego (GIST) według klasyfikacji TNM (ang. tumor, nodus, metastases).¹⁷**A. GIST żołądka/sieci**

stopień	T	N	M	Indeks mitotyczny
IA	T1 lub T2	N0	M0	niski
IB	T3	N0	M0	niski
II	T1	N0	M0	wysoki
	T2	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIA	T3	N0	M0	wysoki
IIIB	T4	N0	M0	wysoki
IV	każdy T	N1	M0	każdy
	każdy T	każdy N	M1	każdy

B. GIST jelita/krezki/przełyku/śródotrzewnowy

stopień	T	N	M	Indeks mitotyczny
I	T1 lub T2	N0	M0	niski
II	T3	N0	M0	niski
IIIA	T1	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	niski
IIIB	T2	N0	M0	wysoki
	T3	N0	M0	wysoki
	T4	N0	M0	wysoki
IV	każdy T	N1	M0	każdy
	każdy T	każdy N	M1	każdy

Klasyfikacja TNM zawiera również dodatkowe oznaczenia m.in.: parametr **R** (ang. *resection*) oznaczający doszczętność (radykałność) zabiegu operacyjnego usunięcia guza. Parametr R określany jest na podstawie oceny makroskopowej i mikroskopowej. Wyróżnia się następujące rodzaje zabiegów resekcyjnych:

- **R0** - zabieg radykalny zarówno w ocenie chirurgicznej jak i histologicznej (marginesy operacyjne są wolne od komórek nowotworowych),
- **R1** - makroskopowo zabieg oceniany jako usunięcie całkowite nowotworu, ale w badaniu mikroskopowym obecne komórki nowotworowe w marginesach operacyjnych,
- **R2** - zabieg miał makroskopowo i mikroskopowo charakter nieradykalny i w organizmie chorego zostało utkanie nowotworu. Zależnie od ilości pozostawionej

masy nowotworu zabieg R2 można określić jako wycięcie prawie całkowite lub częściowe.²

Nowotwory podścieliskowe układu pokarmowego można również podzielić ze względu na ich molekularne i komórkowe pochodzenie. W podziale tym uwzględniono mutacje w obrębie genów *KIT* i *PDGFRA* oraz pozostałe znane genetyczne podstawy choroby (Tab. 3).¹⁸

Tab. 3. Podział GIST ze względu na podłoże choroby.¹⁸

Grupy GIST	Opis
zmutowany gen <i>KIT</i>	w około 80% wszystkich przypadków, guzy charakteryzują się ekspresją kinazy białkowej C (PKC- θ) i DOG1 (charakterystyczne dla guzów mezenchymalnych)
zmutowany gen <i>PDGFRA</i>	w około 5-8% przypadków, charakteryzują się ekspresją PKC- θ i DOG1
guzy typu dzikiego (<i>wild-type</i>)	w około 12-15%, brak mutacji w genach <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> , brak powiązania z miejscem występowania lub objawami klinicznymi
brak mutacji <i>KIT</i>	w około 5% przypadków, brak wyniku w teście immunohistochemicznych dla CD117, w 30% guzów występują mutacje <i>PDGFRA</i>
powiązanie z NF1	może pojawiać się wiele guzów, komórki o morfologii wrzecionowatej, brak mutacji <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> , brak wyniku w teście dla CD117
triada Carneya	komórki o morfologii epiteloidalnej, guzy często występują w części odźwiernikowej żołądka, brak mutacji genów <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> charakterystycznych dla GIST
wrodzony GIST	dziedziczne mutacje genów <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i>
rozsiany GIST	rzadko, u chorych z NF1 oraz germinalnymi mutacjami genu <i>KIT</i>
wtórne mutacje GIST	nabyte w trakcie leczenia imatinibem, przerzuty po nabytej oporności na leki; zazwyczaj w wyniku wtórnych, opornych na imatinib mutacji <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i> domen kinazy tyrozynowej I i II

2.4 Etiologia i patogeneza

Czynniki etiologiczne GIST nie są do końca poznane. W dostępnej literaturze zostało opisanych kilka czynników powiązanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia GIST:

- wiek - nowotwór może wystąpić w każdym wieku, rzadko występuje przed 40. rokiem życia, najczęściej w przedziale wiekowym 50 - 80 lat,
- zespoły genetyczne - nie wykazano ścisłego powiązania między dziedzicznością a występowaniem GIST, jednak w kilku opisanych przypadkach GIST wystąpił u członków tej samej rodziny, poprzez odziedziczenie zmutowanej formy genu:
 - wrodzony/rodzinny GIST - rzadki, dziedziczny stan prowadzący do zwiększenia ryzyka wystąpienia tego nowotworu. Osoby z wrodzonym zespołem zapadają na GIST wcześniej oraz mają więcej guzów. Najczęściej rodzinny zespół GIST spowodowany jest odziedziczeniem zmutowanego genu *KIT*. Osoby, które odziedziczyły nieprawidłowy gen od rodzica mają go we wszystkich komórkach ciała, podczas gdy osoby ze sporadycznym

GIST mają go tylko w komórkach nowotworowych. W kilku przypadkach rodzinnego zespołu GIST zlokalizowano zmiany w genie *PDGFRA*. W niektórych przypadkach osoby z rodzinnym GIST mają plamy skórne, przypominające zmiany u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością,

- nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1, choroba von Recklinghausena) - choroba spowodowana mutacjami w genie *NF1*, osoby cierpiące na tę chorobę mają większe predyspozycje do wystąpienia GIST,
- zespół Carneya-Stratakisa - spowodowany mutacjami w genie *SDH*, zwiększa ryzyko wystąpienia GIST (głównie w żołądku), który rozwija się w okresie nastoletnim oraz po 20. roku życia,
- triada Carneya - charakteryzuje się równoległym występowaniem mnogich GIST w żołądku, pozanadnerczowych przyzwojaków oraz chrzęstniaka płuc.^{8,19}

GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja w obrębie genów *KIT* lub *PDGFRA*, odpowiedzialnych za błonowe receptory KIT oraz PDGFRA, powodując ich nadekspresję. Charakterystycznym markerem immunohistochemicznym GIST jest CD117, dodatnia reakcja tego antygenu występuje w około 95% przypadków tych nowotworów.^{1,14}

Białko KIT należy do podrodziny receptorowych kinaz tyrozynowych typu III. Aktywacja receptora c-KIT jest inicjowana przez wiązanie liganda (SCF) z domeną zewnątrzkomórkową receptora, co prowadzi do dimeryzacji sąsiadujących ze sobą receptorów, a w konsekwencji do zmiany ich konformacji. W drugim etapie aktywacji receptora zachodzi autofosforylacja reszt tyrozynowych w domenie cytoplazmatycznej, co zapoczątkowuje aktywację kolejnych białek szlaków przekazywania sygnałów m.in. PI3K/AKT, Shc, Src oraz c-Jun, STAT. Aktywacja receptora c-KIT stanowi centrum sygnałowe, z którego inicjowane są różne drogi sygnałów prowadzących do jądra i powodujących ekspresję genów istotnych w regulacji podziałów, apoptozy, adhezji oraz różnicowania określonych typów komórek, w tym komórek Cajala. U zdrowych osób gen *KIT* w komórkach Cajala (ICC) jest nieaktywny, aktywowany jest tylko gdy istnieje taka potrzeba. Konstytutywna aktywacja receptora c-KIT, niezależna od jego połączenia z ligandem powoduje zwiększenie jego aktywności, co skutkuje nieprawidłowym przekazywaniem sygnałów w komórkach. W rezultacie powodując wzrost liczby podziałów komórkowych oraz rozpoczęcie procesu nowotworzenia.^{19,20}

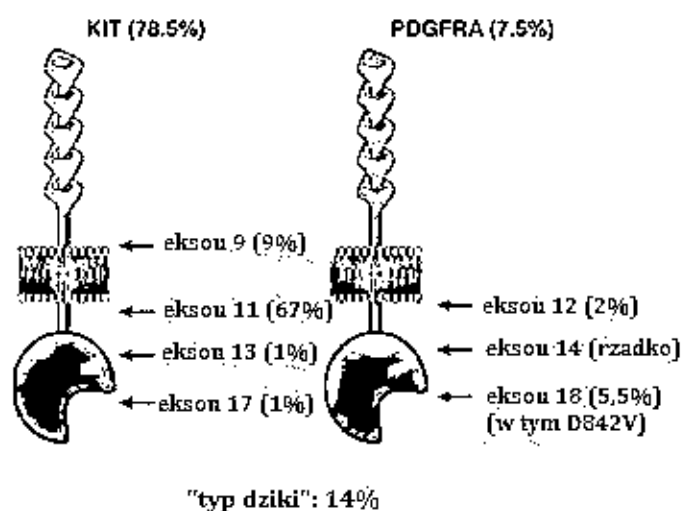
Ponad 80% mutacji w genie *KIT* prowadzi do konstytutywnej aktywacji receptora c-KIT a w konsekwencji do niekontrolowanej proliferacji komórek odpowiedzialnych za powstanie i rozwój GIST. Większość mutacji w obrębie genu *KIT* to zmiany w eksonie 11 (60%), rzadziej w eksonach 9 (15%), 13 lub 17 (~5%). W grupie pacjentów z GIST zlokalizowano również mutacje w eksonach 12, 14 i 18 genu *PDGFRA* - receptora α -płytkopochodnego czynnika wzrostu (Tab. 4, Ryc. 1).^{20,21}

Tab. 4. Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA* w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego.^{20,24}

Ekson	Częstość	Domena	Kodon i rodzaj mutacji	Typ komórki
gen <i>KIT</i>				
9	15%	zwnętrzkomórkowa	501-502: delecje i insercje	często wrzecionowata
11	60%	transbłonowa	557-559: delecje i insercje 559 i 560: mutacje punktowe 576-580: wewnętrzne tandemowe duplikacje	
13	1%	I domena kinazowa	642: mutacja punktowa	
17	1%	pęda aktywująca	820 i 822: mutacje punktowe	
gen <i>PDGFRA</i>				
12	1%	transbłonowa	561: mutacje punktowe 560-571: delecje i insercje	często epithelioidna lub mieszana
14	<1%	I domena kinazowa	659: mutacja punktowa	
18	6%	pęda aktywująca	842: mutacja punktowa 842-847: delecje	

W około 10 - 15% GIST CD117(+) nie wykrywa się mutacji *KIT* i *PDGFRA*. Takie guzy określa się jako guzy „typu dzikiego” (ang. *wild-type*).¹

Ryc. 1. Frekwencja mutacji genów u osób z GIST (>2000 przypadków; źródło publikacja Ho²¹).



Coraz częściej pojawiają się dane, które wskazują na udział aberracji chromosomowych w procesie powstawania GIST. W około 60% przypadków GIST zaobserwowano częściową lub całkowitą utratę chromosomu 14. Najczęściej występują delecje: 14q11.1-12 i 14q22-24. Utracone fragmenty chromosomu 14 prawdopodobnie zawierają geny

supresorowe, które mogą odgrywać rolę we wczesnym etapie przemiany nowotworowej. W 50% przypadków GIST ujawniono utratę długiego ramienia (q) chromosomu 22 (22q), przy czym ten typ aberracji występuje częściej w zaawansowanym stadium choroby. Ponadto zidentyfikowano utratę krótkiego ramienia (p) chromosomów: 1 (1p), 9 (9p), 11 (11p) oraz utratę długiego ramienia chromosomu 9 (9q) oraz pojawienie się dodatkowego długiego ramienia chromosomów: 8 i 17.²⁰

2.5 Obraz kliniczny

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego najczęściej występują w postaci litych, owalnych guzów wzrastających śródściennie w kierunku otrzewnej. Ich średnica jest zróżnicowana i wynosi od kilku milimetrów do nawet 40 cm. GIST są nowotworami o heterogennym obrazie klinicznym - od zmian o łagodnym, indolentnym przebiegu klinicznym do mięsaków o wysokim stopniu złośliwości.^{1,20}

Objawy kliniczne towarzyszące GIST są niespecyficzne. Są to przeważnie bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej oraz czasami objawy „ostrego brzucha”. Niewielkie zmiany nowotworowe długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Zdarza się, że kobiety chore na GIST jelita cienkiego są operowane z podejrzeniem nowotworu narządu rodne.¹

Wraz ze wzrostem guza objawy stają się bardziej odczuwalne, wówczas pojawiają się niecharakterystyczne dolegliwości w jamie brzusznej. Objawy GIST zależą od miejsca jego występowania: zmiany w przełyku mogą utrudniać przełykanie, natomiast guzy jelitowe mogą prowadzić do krwawienia z jelita. Objawy krwawienia zależą od jego intensywności. Szybkie krwawienie do żołądka lub jelita cienkiego może powodować czarne, smoliste wypróżnienia. Szybkie krwawienie do żołądka może powodować krwawe wymioty. Natomiast szybkie krwawienie do jelita grubego może spowodować czerwony stolec z widoczną krwią. Jeśli krwawienie jest powolne, często nie powoduje krwawych wymiotów lub widocznych zmian w kale. Z biegiem czasu może prowadzić do małej liczby erytrocytów (niedokrwistość), co powoduje zmęczenie i osłabienie chorego.^{19,20}

Inne możliwe objawy GIST:

- dyskomfort lub ból brzucha,
- masa lub obrzęk w obrębie jamy brzusznej,
- nudności, wymioty,
- uczucie pełności po zjedzeniu nawet niewielkiej ilości żywności,
- utrata apetytu,
- utrata masy ciała.¹⁹

Nawroty GIST po całkowitym usunięciu guza pierwotnego, dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Choroba rozprzestrzenia się przez układ krwionośny lub limfatyczny. Najczęściej występują przerzuty do wątroby (54%): izolowane (25%) lub

współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (29%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów do wątroby dotyczy około 30% chorych. Izolowane miejscowe wznovy są rzadkie (15%), co sugeruje, że standardowe techniki chirurgiczne stosowane podczas operacji GIST są skuteczne. Rzadko obserwuje się przerzuty do płuc, opłucnej i kości.^{8,22}

Skalą pozwalającą określić stan ogólny i jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową jest skala ECOG, opracowana przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (Tab. 5).²³

Tab. 5. Skala sprawności ECOG.²

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowę dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

2.6 Diagnostyka

Rozpoznanie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego jest bardzo trudne. Z powodu powolnego wzrostu i rzadkiego występowania charakterystycznych objawów, GIST nie jest rozpoznawany do momentu przeprowadzenia badań endoskopowych (gastroskopia, kolonoskopia) oraz histologicznego badania pobranego wycinka. Często GIST jest wykrywany przypadkowo podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych z zupełnie innych powodów.²⁰

Dwa główne kryteria decydujące o uznaniu nowotworu tkanki miękkiej jako GIST to po pierwsze - „lokalizacja“, czyli „miejsce powstania“ nowotworu, po drugie - wystąpienie mutacji genu *KIT*.²⁴

Pierwsze badanie w celu postawienia rozpoznania GIST obejmuje zwykle następujące punkty:

- dokładny wywiad z chorym,
- badanie ciała,
- badanie krwi (parametry laboratoryjne dot. krwi, wątroby i nerek),
- histologia i badanie immunohistologiczne c-KIT/CD117,
- ultrasonografia brzucha, endosonografia, endoskopia,
- badanie obrazowe klatki piersiowej,
- specjalne metody badania w zależności od lokalizacji i dolegliwości,

- tomografia komputerowa (CT) lub obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI),
- w wyjątkowych przypadkach pozytronowa tomografia emisyjna (PET),
- ocena chirurgiczna.²⁴

Metody służące do diagnozy GIST:^{6,14,20,22,24,25}

1. Diagnostyka kliniczna i obrazowa

Tomografia komputerowa jamy brzusznej z kontrastem podawanym dożylnie lub doustnie służy ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz zaplanowaniu postępowania chirurgicznego, łącznie z próbnym otwarciem jamy brzusznej i biopsją. W przypadku GIST zlokalizowanych w odbyticy w diagnostyce można alternatywnie wykorzystywać badanie rezonansem magnetycznym. W tomografii zmiany uwidaczniają się jako lite struktury, wzmacniające się po doustnym lub dożylnym podaniu kontrastu. W diagnozowaniu GIST bardzo przydatna jest technika endosonografii. W badaniu tym guzy uwidaczniają się z reguły jako zmiany hypoechoogeniczne, wyodrębniające się z różnych warstw ścian przewodu pokarmowego.

2. Biopsja

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST należy wykonać biopsję cienkoigłową pod kontrolą endoskopii, biopsję gruboigłową przez powłoki ciała lub otwartą przez laparotomię (wycinając lub nacinając), najlepiej z zachowaniem części materiału do zamrożenia (w temperaturze min. -80°C), w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych. W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego, zalecana jest kontrola endoskopowa.

3. Diagnostyka tkanek miękkich

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epithelioidnych lub wrzecionowatych oraz mieszane (wyjątkowo pleomorficzne).

4. Diagnostyka molekularna

Przeprowadzenie badań immunohistochemicznych z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Badania immunohistochemiczne polegają na wykrywaniu w tkankach (komórkach) substancji o charakterze antygenowym przy pomocy znakowanych przeciwciał.²⁶

Markerami GIST określonymi w badaniach immunohistochemicznych są:

- receptor c-KIT (CD117) w ponad 90% przypadków GIST,
- receptor CD34 (60–70%)- największa ekspresja w przełyku i jelicie cienkim,
- aktyna mięśni gładkich (α -SMA) w 20 - 40% przypadków guzów zlokalizowanych w żołądku,
- desmina (marker komórek mięśniowych) w mniej niż 1 - 2% przypadków,
- białko S100 w 5% przypadków,
- wimentyna - marker komórek mezenchymalnych.

Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne GIST powinno zawierać:

- I. Rozpoznanie nowotworu mezenchymalnego z komórek epithelioidnych, wrzecionowatych lub o budowie mieszanej.
- II. Potwierdzenie rozpoznania badaniem immunohistochemicznym, najlepiej z użyciem panelu przeciwciał dla: CD117, CD34, wimentyny, aktyny mięśni gładkich (SMA), desminy, białka S100 i HMB45.
- III. Ocenę stopnia agresywności guza na podstawie wielkości guza i liczby figur podziału liczonych w 50 dużych polach widzenia, według kryteriów określonych przez *National Institutes of Health* (NIH); nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST.⁸

Analiza mutacji (tzw. analiza eksonowa) w obrębie genów *KIT* i *PDGFRA* ustala miejsce mutacji w receptorze i staje się coraz istotniejsza przy oszacowaniu przebiegu choroby oraz przy wyborze terapii.²⁴

2.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione rekomendacje przedstawiono poniżej.

2.7.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Poniżej zestawiono aktualne wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia GIST przygotowane przez:

- Polską Unię Onkologii (PUO) w 2013 roku,²⁷
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) w 2014 roku,²⁸
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w 2014 roku,²⁹
- austriacki panel GIST w 2013 roku.³⁰

Schemat leczenia GIST opisany we wszystkich przedstawionych rekomendacjach wygląda następująco:

- leczenie operacyjne lub terapia neoadiuwantowa,
- terapia adiuwantowa imatynibem (I linia leczenia),
- terapia sunitynibem (II linia leczenia) w przypadku niepowodzenia terapii imatynibem,
- w przypadku niepowodzenia terapii imatynibem i sunitynibem rekomendowaną terapią jest regorafenib (III linia leczenia); w polskich wytycznych podkreślono, że po otrzymaniu rejestracji regorafenib może być opcją terapeutyczną w ramach III linii leczenia chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib.

Poniżej opisano wytyczne polskie (PUO), europejskie (ESMO) oraz amerykańskie (NCCN). Pozostałe odnalezione wytyczne i rekomendacje zostały przedstawione w Tab. 7.

2.7.1.1 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii

Wytyczne leczenia zostały opracowane przez Polską Unię Onkologii w 2013 roku. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu GIST w Polsce zostały przedstawione na Ryc. 2.

Wytyczne leczenia GIST:

1. Leczenie chirurgiczne pierwotnych, resekcyjnych GIST

- resekcja guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1-2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe),
- unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza,
- z reguły nie jest konieczna limfadenektomia,
- rola laparoskopii jest niepewna, metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów,
- dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej),
- w przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadiuwantowe imatynibem zamiast operacji,
- zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych.

2. Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po leczeniu zmian pierwotnych

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego należy ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji *National Comprehensive Cancer Network-Armed Forces Institute of Pathology-American Joint Committee on Cancer (NCCN-AFIP-AJCC)*.²

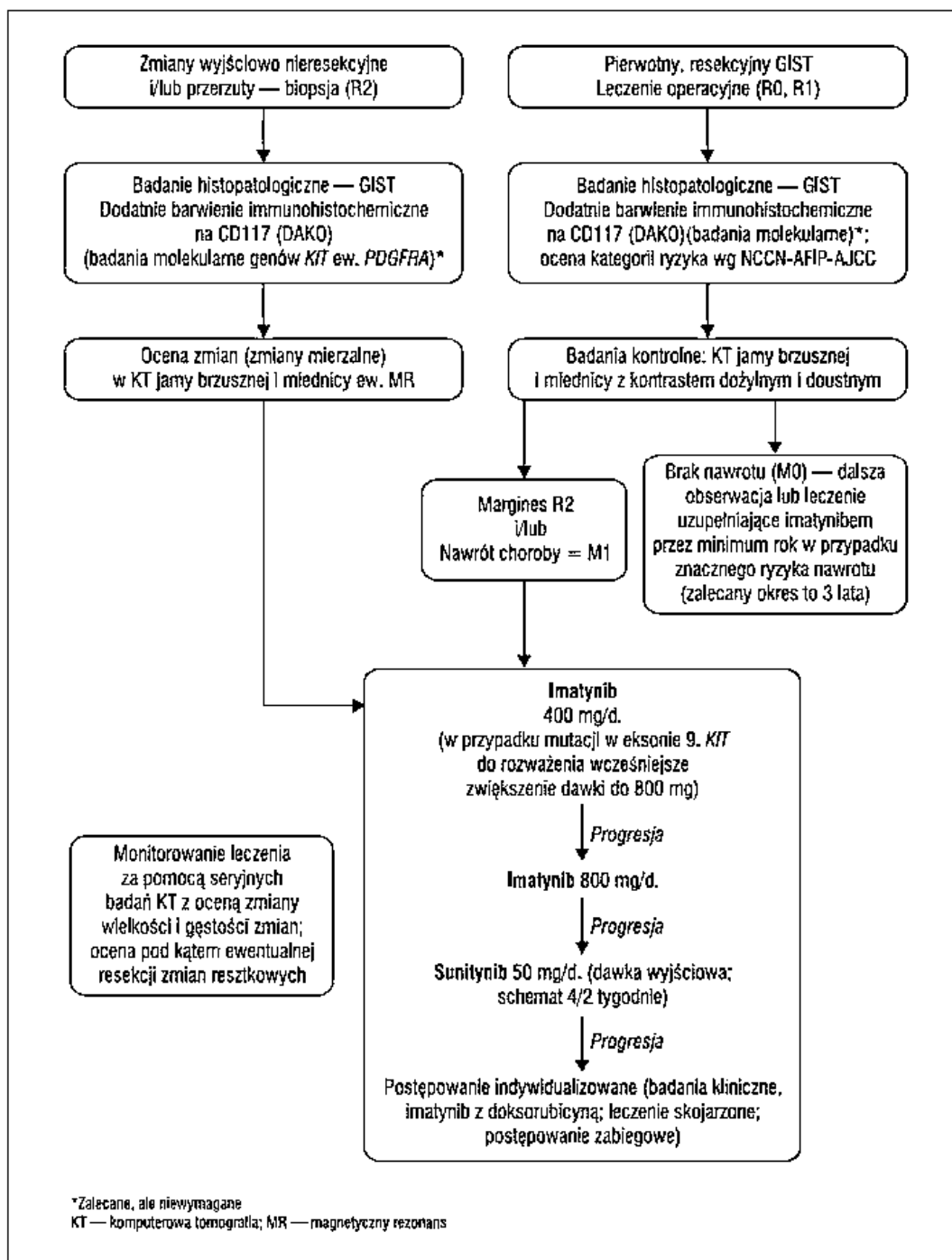
3. Leczenie uzupełniające

Imatynib należy stosować w terapii uzupełniającej po resekcji GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. Chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po resekcji guza pierwotnego powinno trwać 3 lata. Podczas kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego należy oznaczyć rodzaj mutacji, dyskusyjne jest stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (mutacja D842V w *PDGFRA* lub „typ dziki”). Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o największym ryzyku nawrotu choroby (> 5/50 HPF; wielkości guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo marginesach chirurgicznych (R1) lub z pęknięciem guza w czasie operacji).

² Rozdział 2.3: Tab. 8

W oparciu o dotychczasowe wyniki badań u chorych na GIST z ograniczoną operacyjnością zaleca się podjęcie próby leczenia przedoperacyjnego imatynibem.

Ryc. 2. Proponowany algorytm leczenia GIST (źródło: wytyczne Polskiej Unii Onkologii²⁷).



4. Leczenie zaawansowanych GIST

Nieresekcyjny lub przerzutowy GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Do niedawna rokowanie u chorych z zaawansowanymi formami GIST było złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Przełomem okazało się wprowadzenie do praktyki

klinicznej metanosulfonianu imatynibu. Autorzy wytycznych zalecają imatynib jako lek pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego GIST.

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż wcześniejsze zakończenie leczenia może spowodować szybką progresję choroby. Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem obejmują:

- rozpoznanie patomorfologiczne GIST,
- dodatnie badanie immunohistochemiczne na CD117,
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu CT lub MRI,
- zmiany mierzalne w badaniu CT lub MRI,
- stan sprawności 0 - 3 według WHO,
- zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego,
- odpowiednia wydolność wątroby i nerek,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego.

Leczenie imatynibem rozpoczyna się od dawki 400 mg doustnie raz dziennie. Przy progresji choroby dawkę należy zwiększyć do 800 mg (2 razy dziennie 400 mg). Istnieją dane sugerujące, że w przypadku występowania mutacji w eksonie 9 genu *KIT* należy rozpocząć terapię od dawki 800 mg/dziennie, ze względu na lepszy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (Tab. 6).

Tab. 6. Klasyfikacja molekularna GIST powiązana z leczeniem.

Mutacja	Opis/leczenie
gen <i>KIT</i>	
ekson 9	mutacja częściej występująca w GIST wywodzących się z jelita cienkiego; gorsza odpowiedź na imatynib, chorzy mogą odnieść korzyść z większej dawki imatynibu (800 mg); dobra odpowiedź na sunitynib
ekson 11	najczęstsza mutacja w sporadycznym GIST (ok. 60%), z najlepszą odpowiedzią na imatynib; obserwowana również w rodzinnych GIST
ekson 13 i 17	obserwowano odpowiedzi kliniczne na imatynib; bardzo rzadkie mutacje; opisywane w rodzinnych GIST
gen <i>PDGFRA</i>	
ekson 12	obserwowane odpowiedzi kliniczne na imatynib
ekson 14	opisano jedynie kilka przypadków
ekson 18	większość przypadków wywodzi się z żołądka; D842V jest oporna na imatynib i sunitynib; inne rodzaje mutacji są wrażliwe

Mutacja	Opis/leczenie
„typ dziki”	
brak mutacji	12-15% przypadków; słabe odpowiedzi na imatynib, lepsze na sunitynib; często w GIST pediatrycznych, typowo dla GIST związanych z NF1 lub triadą Carney’a; w części przypadków amplifikacja IGFR-1

U części chorych podczas leczenia imatynibem stwierdza się progresję choroby powiązaną z wystąpieniem oporności na stosowany lek. W przypadku progresji nowotworu należy zwiększyć dawkę imatynibu do 800 mg dziennie (może to przynieść stabilizację choroby u około 30% pacjentów przez rok). W przypadku ograniczonej progresji choroby należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub ablacyjne, nie należy przerywać leczenia imatynibem (jeżeli większość ognisk nowotworowych jest pod kontrolą).

W przypadku progresji choroby po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej należy zastosować jabłczan sunitynibu, który jest jedynym lekiem w Polsce zarejestrowanym w II linii leczenia GIST. W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). Coraz powszechniej akceptowalny jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego sunitynibu (37,5 mg codziennie bez przerw).

W przypadku dalszej progresji choroby należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi lekami, terapię regorafenibem lub kontynuację leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

W chwili przygotowywania wytycznych PUO regorafenib nie był zarejestrowany w terapii GIST. Jednakże autorzy wytycznych zaznaczyli, że w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie chorych na GIST opornych na leczenie imatynibem oraz sunitynibem, terapia regorafenibem skutkowałą wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby. Ponadto autorzy wytycznych podkreślili, że regorafenib po otrzymaniu rejestracji może być opcją terapeutyczną w ramach III linii leczenia nieoperacyjnych/przerzutowych GIST.

Uzupełniające leczenie chirurgiczne w trakcie terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych najlepiej planować u chorych, u których obserwuje się początkowo wyraźną częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych badaniach CT (tzn. przez 4 - 6 miesięcy) oraz pod warunkiem resekcyjności guzów. Proponowany przedział czasowy resekcji zmian resztkowych leczonych imatynibem to 6 - 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po operacji należy kontynuować leczenie imatynibem i/lub sunitynibem.

2.7.1.2 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO)

Wytyczne zostały opracowane w 2014 roku przez *ESMO/European Sarcoma Network Working Group*. Dokument dotyczy diagnozy, leczenia oraz obserwacji chorych na GIST.

1. Terapia pacjentów bez przerzutów choroby

Standardowym leczeniem zlokalizowanych guzów GIST jest ich całkowite chirurgiczne wycięcie, bez usunięcia węzłów chłonnych (brak przerzutów).

Rodzaj zabiegu oraz margines resekcji zależą od rodzaju guza. U każdego chorego należy wykonać pooperacyjną ocenę ryzyka nawrotu choroby. Leczenie uzupełniające (do 3 lat) adiuwantem imatynibu jest standardową terapią dla pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu. Nie ma potrzeby rozważać leczenia uzupełniającego u pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu choroby, natomiast w przypadku pośredniego ryzyka nawrotu GIST należy rozważyć podanie imatynibu.

Przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego należy przeprowadzić u chorego analizę mutacji. GIST mające podłoże w mutacji genu *PDGFRA (D842V)* nie powinny być leczone imatynibem z powodu braku wrażliwości *in vitro* i *in vivo* na ten lek. Ze względu na brak wrażliwości na lek nie należy stosować leczenia adjuwantowego imatynibem również w GIST związanych z nerwiakowłókniakowatością typu 1. Dostępne dane potwierdzają skuteczność imatynibu (dawka 800 mg/dzień) w leczeniu chorych z zaawansowanym GIST z mutacją w eksonie 9 genu *KIT*, co skłania klinicystów do stosowania wysokich dawek imatynibu również w leczeniu adjuwantowym, choć skuteczność tego podejścia nie jest poparta wynikami kontrolowanych badań.

Autorzy wytycznych nie osiągnęli porozumienia odnośnie stosowania terapii uzupełniającej w „dzikim typie” GIST. Nie znaleziono dowodów skuteczności tej terapii w badaniach randomizowanych.

U pacjentów, u których podczas operacji nastąpiło pęknięcie guza do jamy otrzewnej należy rozważyć terapię imatynibem w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Długość takiej terapii nie została określona ze względu na niepewność co do możliwości wystąpienia przerzutów.

Jeżeli nie można wykonać resekcji RO, lub gdy w przypadku cytoredukcji resekcję RO można osiągnąć zabiegiem oszczędzającym/mniej okaleczającym, zaleca się przedoperacyjną terapię imatynibem. Operację przeprowadza się po wystąpieniu maksymalnej odpowiedzi nowotworu na leczenie, na ogół po 6 - 12 miesiącach. Terapię imatynibem można bezpiecznie przerwać na kilka dni lub nawet na 1 dzień przed operacją, a następnie wznowić kiedy stan pacjenta po operacji się poprawi.

2. Terapia pacjentów z przerzutami

Imatynib w dawce 400 mg/dzień jest terapią standardową w przypadku miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych i przerzutowych GIST. Dostępne dane wskazują, że u pacjentów z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* dawka imatynibu 800 mg/dzień wydłuża

przeżycie bez progresji choroby. Zwiększona dawka imatynibu jest standardowym leczeniem w tej subpopulacji chorych.

W wytycznych nie określono dokładnego czasu trwania terapii imatynibem u pacjentów z przerzutowymi GIST. Jednakże zalecono kontynuowanie leczenia imatynibem przez czas bliżej nieokreślony, ponieważ po przerwaniu leczenia w wielu przypadkach następuje stosunkowo szybka progresja nowotworu.

Przed rozpoczęciem terapii należy poinformować pacjenta o możliwych zdarzeniach niepożądanych oraz o możliwej interakcji imatynibu z innymi lekami. Przy ustalaniu dawki leku należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych, a utrzymujący się efekt toksyczny leku powinien wpłynąć na zmniejszenie jego dawki.

Dane z badań retrospektywnych sugerują, że suboptymalne stężenie imatynibu w osoczu powoduje gorsze wyniki leczenia. Ocena stężenia leku w osoczu jest przydatna w sytuacji, gdy:

- pacjent otrzymuje jednocześnie leki, których wspólne stosowanie może wywołać poważne w skutkach interakcje,
- obserwuje się nieoczekiwaną reakcję toksyczną,
- w przypadku zwiększenia dawki imatynibu z 400 do 800 mg/dzień.

Wycięcie guzów przerzutowych wykazuje dobre rokowanie, jeżeli połączone jest ze skuteczną terapią imatynibem. W przypadku ograniczonej progresji choroby można zastosować procedury leczenia niechirurgicznego (takie jak ablacja) lub leczenie chirurgiczne (jako terapia paliatywna), przy jednoczesnym stosowaniu imatynibu.

W przypadku 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 lub nietolerancji imatynibu standardowym lekiem stosowanym w II linii leczenia jest sunitynib. Odnotowano skuteczność sunitynibu stosowanego w schemacie 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy pod względem wydłużania przeżycia bez progresji. Ponadto dostępne dane wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję sunitynibu w dawce 37,5 mg podawanej codziennie, chociaż nie przeprowadzono badania RCT potwierdzającego te dane. 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 poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem jest regorafenib. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykazano, że regorafenib znamienne wydłuża przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z placebo.

U pacjentów z przerzutami należy rozważyć udział w badaniach klinicznych nowych leków lub terapii skojarzonej. Istnieją dowody wskazujące na uzyskanie korzyści z ponownego leczenia imatynibem u pacjentów, u których wcześniejsza terapia

imatynibem skutkowałą progresją. Ponadto istnieją dowody, że utrzymanie leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, nawet w przypadku postępującej choroby, może spowolnić progresję. Stąd ponowne zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów wcześniej leczonych, może być opcją terapeutyczną w przypadku pacjentów z progresją choroby.

3. Monitorowanie odpowiedzi na leczenie

Monitorowanie odpowiedzi na leczenie należy prowadzić od początkowych etapów terapii. Badania kontrolne powinny być wykonywane przez cały okres leczenia. Za odpowiedź na leczenie należy przyjąć zmiany w wielkości oraz gęstości guza mierzone w badaniu CT, MRI oraz badaniu USG z kontrastem. Pozytronowa tomografia emisyjna z kontrastem (PET-FDG) jest wysoce czułą metodą i może zostać wykorzystana we wczesnej ocenie leczenia oraz w przypadku wątpliwości jego oceny. Rutynowe schematy obserwacji różnią się w zależności od placówki zajmującej się GIST.

2.7.1.3 Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

W opracowanym przez ekspertów NCCN dokumencie zawarto wytyczne postępowania dt. diagnozy oraz leczenia chorych z mięsakami tkanek miękkich.

1. Terapia resekcyjnych GIST

a. Operacja/leczenie przedoperacyjne

Standardowym leczeniem chorych z resekcyjnym GIST (guz ≥ 2 cm), o niskim ryzyku nawrotu choroby jest zabieg operacyjny. Przedoperacyjne leczenie imatynibem należy rozpocząć u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Rekomendowana dzienna dawka imatynibu wynosi 400 mg. Chorzy z udokumentowaną mutacją w eksonie 9 genu *KIT* powinni rozpocząć leczenie dawką 800 mg (2 x 400 mg) imatynibu w ciągu doby. Przyjmowanie imatynibu należy kontynuować do czasu otrzymania optymalnej odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako brak dalszej poprawy pomiędzy dwoma kolejnymi badaniami, w okresie 6 - 12 miesięcy).

b. Leczenie pooperacyjne

Pooperacyjna terapia imatynibem zalecana jest chorym z pośrednim oraz wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Leczenie uzupełniające w grupie chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby po resekcji guza pierwotnego powinno trwać 3 lata. Pacjenci stosujący przed operacją imatynib po zabiegu powinni kontynuować terapię przez 2 lata.

U pacjentów, którzy przyjmowali przed operacją imatynib a następnie przeszli resekcję R2 (wycięcie nowotworu prawie całkowite lub częściowe), można rozważyć dodatkową resekcję zmienionej chorobowo tkanki. Po wykonaniu dodatkowego zabiegu należy kontynuować terapię imatynibem.

2. Terapia nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych GIST

Lekiem stosowanym w I linii leczenia nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych GIST jest imatynib. Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dzień, a w

przypadku udokumentowanej mutacji w eksonie 9 genu *KIT* dawkę należy zwiększyć do 800 mg/dzień.

3. Progresja GIST

W przypadku progresji choroby podczas terapii 400 mg imatynibu zaleca się zwiększenie dawki do 800 mg (2 x 400 mg) na dobę. W przypadku dalszej progresji choroby należy rozpocząć przyjmowanie sunitynibu (II linia leczenia). Zalecaną dawką sunitynibu jest 50 mg/dzień w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z 2-tygodniową przerwą) lub 37,5 mg leku przyjmowane codziennie.

Regorafenib rekomendowany jest pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia imatynibem oraz sunitynibem. Rekomendowana dawka leku wynosi 160 mg/dzień w schemacie 3/1 (3 tygodnie przyjmowania leku z tygodniową przerwą).

Pacjentom, u których nie obserwuje się korzyści z leczenia imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem zaleca się terapię sorafenibem, dazatynibem lub nilotynibem.

Tab. 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych dot. praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).^{27,28,29,30}

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Polska Unia Onkologii (Polska), 2013	<i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych</i>	dostępne dane naukowe	<ul style="list-style-type: none"> - standardowym leczeniem zlokalizowanych guzów GIST jest całkowite wycięcie chirurgiczne, - leczenie uzupełniające: imatynib w przypadku resekcji guzów o wysokim ryzyku nawrotu, - <u>leczenie zaawansowanych GIST</u>: terapia metanosulfonianem imatynibu jako I linia leczenia w dawce 400 mg/dzień, przy progresji choroby zwiększenie do 800 mg, w przypadku występowania mutacji w eksonie 9 genu <i>KIT</i> rozpoczęcie terapii od dawki 800 mg dziennie; w przypadku oporności na imatynib zastosowanie jabłczanu sunitynibu jako leku II rzutu, - uzupełniające leczenie chirurgiczne w trakcie terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych najlepiej planować u chorych, u których obserwuje się początkowo wyraźną częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych badaniach CT, - po zarejestrowaniu regorafenib może zostać lekiem III linii u chorych na GIST, opornych na leczenie imatynibem oraz sunitynibem,

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
ESMO (Europa), 2014	<i>Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>	przegląd publikacji, badania RCT	<p>- leczenie chirurgiczne zlokalizowanych pierwotnych guzów GIST,</p> <p>- <u>terapia środkami farmaceutycznymi</u>: imatynib jako terapia uzupełniająca u pacjentów z wysokim stopniem ryzyka nawrotu choroby oraz u pacjentów u których doszło do pęknięcia guza podczas operacji; jako lek I linii u chorych z przerzutami: dawka 400 mg/dzień, dawka 800 mg/dzień u chorych z mutacją w eksonie 9 genu <i>KIT</i> lub u chorych z progresją choroby,</p> <p>- sunitynib jako lek II linii u chorych z opornością na lek I linii,</p> <p>- regorafenib jako lek III linii w przypadku braku skuteczności imatynibu i sunitynibu,</p>
NCCN (USA), 2014	<i>NCCN Guidelines v2.2014 Soft Tissue Sarcoma</i>	dostępne publikacje naukowe	<p><u>Terapia resekcyjnych GIST:</u></p> <p>- wycięcie zlokalizowanych guzów,</p> <p>- terapia imatynibem przed operacją: u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu zalecana dawka to 400 mg/dzień z wyjątkiem chorych z mutacją w eksonie 9 genu <i>KIT</i> - zwiększenie dawki do 800 mg/dzień,</p> <p>- leczenie pooperacyjne: zaleca się terapię imatynibem po resekcji guza pierwotnego u chorych, którzy nie byli leczeni przed operacją oraz pośrednim i wysokim ryzykiem nawrotu; u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu zaleca się leczenie przynajmniej przez 36 miesięcy; u każdego pacjenta należy przeprowadzić pooperacyjną ocenę ryzyka nawrotu choroby; pacjenci leczeni przed operacją imatynibem po zabiegu powinni kontynuować terapię (taką samą dawką leku), rekomendowany czas: 2 lata,</p> <p><u>Terapia nieresekcyjnych, przerzutowych oraz nawrotowych GIST:</u></p> <p>- imatynib jako lek I linii,</p> <p><u>Progresja GIST:</u></p> <p>- zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/dzień (2 x 400mg) jeżeli dawka jest tolerowana lub zamiana na sunitynib (II linia leczenia),</p> <p>- regorafenib rekomendowany pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby podczas przyjmowania imatynibu i sunitynibu,</p> <p>- pacjentom, u których nie obserwuje się korzyści z leczenia imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem zaleca się terapię sorafenibem, dasatynibem lub nilotynibem</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
The Austrian GIST panel (Austria), 2013	<i>Gastrointestinal stromal tumors: Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria</i>	przegląd dostępnych publikacji związanych z GIST	<p><u>Leczenie resekcyjnych GIST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wycięcie zlokalizowanych guzów, - terapia imatynibem przed operacją w przypadku braku możliwości wykonania zabiegu R0, - uzupełniające leczenie imatynibem 400 mg dziennie po całkowitej resekcji u pacjentów z GIST z mutacją w eksonie 9, 11 genu <i>KIT</i>, „typie dzikim”, mutacją <i>PDGFRA</i> w eksonie 18, ale nie mutacja w D842V, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu; zastosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem u pacjentów z grupy średniego ryzyka może być rozważone i jest traktowane jako indywidualna decyzja; optymalny czas leczenia uzupełniającego to 3 lata, <p><u>Leczenie nieresekcyjnych i przerzutowych GIST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - I linia: kontynuacja leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dzień u pacjentów z mutacją w genie <i>KIT</i>, guzami nieoperacyjnymi, przerzutami GIST; w przypadku mutacji w eksonie 9 genu <i>KIT</i> zaleca się zwiększenie dawki do 800 mg/dzień, - II linia: zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg/dzień w przypadku progresji choroby podczas terapii dawką 400 mg/dzień, następnie terapia sunitynibem (najlepiej codziennie dawką 37,5 mg zamiast 50 mg na dobę przez 4 tygodnie z 2 tygodniową przerwą), - III linia/opieka paliatywna: w przypadku progresji GIST podczas terapii II linii pacjenci powinni rozważyć udział w badaniach klinicznych w celu dostępu do nowych terapii lub terapii skojarzonych; wstępne wyniki wskazują, że nilotinib jest na ogół dobrze tolerowany i pobudza aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z GIST opornym na leczenie. Wyniki badania regorafenibu potwierdziły wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 4,8 miesiąca (mediana) w grupie leczonych regorafenibem w porównaniu do 0,9 miesiąca w grupie placebo. FDA przyznał regorafenibowi status „leku sierocego” oraz priorytet w procesie rejestracji leku w terapii przerzutowych i nieresekcyjnych GIST, u pacjentów z progresją choroby pomimo leczenia co najmniej imatynibem i sunitynibem,

2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Etapy choroby:

- małe 1 - 2 centymetrowe, prawie niewidoczne nowotwory,
- dobrze wydzielone nowotwory, możliwe do zoperowania,
- duże, nabrzmiące krwią narośla tkankowe,
- formy przerzutowe, które tworzą perłowe kształty na powierzchni brzucha.²⁴

Średni czas do pierwszego pojawienia się objawów związanych z GIST wynosi około 4 - 6 miesięcy, a do wystąpienia przerzutów - 2 lata. Średni czas trwania choroby w grupie chorych z przerzutami szacowany jest na 41 miesięcy. Najdłuższy okres przeżycia obserwujemy się w przypadku osób z guzami występującymi w żołądku. Stopień złośliwości klinicznej nowotworu wzrasta w przypadku guzów w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego.²²

Ocena ryzyka nawrotu GIST u chorych po resekcji guza pierwotnego oceniana jest według kryteriów AFIP-NCCN (Tab. 8). Głównymi czynnikami służącymi do oceny ryzyka nawrotu choroby po wycięciu pierwotnego nowotworu są: wskaźnik mitotyczny, wielkość guza, lokalizację guza oraz marginesy chirurgiczne (zwłaszcza fakt śródoperacyjnego pęknięcia guza). Chorzy z grup o wysokim i pośrednim stopniu nawrotu choroby powinni być poddani ścisłej obserwacji z wykorzystaniem tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3 - 4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego guza, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji, a po upływie 5 lat raz w roku. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.^{8,25}

Tab. 8. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego GIST według AFIP-NCCN,^{8,24}

Parametry nowotworu		Lokalizacja guza pierwotnego i ryzyko nawrotu/przerzutów			
liczba mitoz	wielkość guza	żołądek	dwunastnica	jelito czcze/kręte	odbytnica
≤5/ 50 HPF*	≤ 2 cm	brak	brak	brak	brak
	> 2 cm, ≤ 5 cm	bardzo niskie	niskie	niskie	niskie
	> 5 cm, ≤ 10 cm	niskie	wysokie	pośrednie	wysokie
	> 10 cm	pośrednie		wysokie	
> 5/50 HPF*	≤ 2 cm	brak danych	brak danych	prawdopodobnie wysokie	wysokie
	> 2 cm, ≤ 5 cm	pośrednie	wysokie	wysokie	
	> 5 cm, ≤ 10 cm	wysokie			
	> 10 cm				

* HPF (ang. *high power field*) – pole w dużym powiększeniu (x 400)

Ocena stopnia agresywności klinicznej nowotworu u chorych na GIST została opracowana przez *National Institutes of Health* (Tab. 9).²² Skala określa stopień agresywności choroby w zależności od wielkości guza oraz liczby mitoz w komórkach.

Tab. 9. Proponowana ocena stopnia agresywności klinicznej nowotworu GIST wg *National Institutes of Health*.²²

Stopień agresywności	Wielkość (cm)	Aktywność mitotyczna (HPF*)
bardzo niski	< 2	< 5/50
niski	2 - 5	< 5/50
pośredni	≤ 5	6–10/50
	5 -10	< 5/50
wysoki	> 5	> 5/50
	> 10	każda
	każda	> 10/50

*HPF (ang. *high power field*) – pole w dużym powiększeniu (x 400)

Często w ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwnowotworowe używa się skali RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Jest to zestaw kryteriów umożliwiających obiektywną ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie, najczęściej na podstawie tomografii komputerowej, rzadziej innych metod obrazowych (Tab. 10).³¹

Tab. 10. Skala RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).³¹

Odpowiedź	Opis
całkowita odpowiedź (CR) - <i>Complete Response</i>	całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej
częściowa odpowiedź (PR) - <i>Partial Response</i>	zmniejszenie o przynajmniej 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów zmian w odniesieniu do wartości bazowych
progresja choroby (PD) - <i>Progressive Disease</i>	zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o przynajmniej 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian
stabilizacja choroby (SD) - <i>Stable Disease</i>	sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się ani jako CR, PR ani jako PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%

3. INTERWENCJA – REGORAFENIB (STIVARGA®)

Opis regorafenibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Stivarga®.³²

Nazwa międzynarodowa	Regorafenibum
Nazwa handlowa	Stivarga®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L01XE21 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	40 mg
Droga podania	doustna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	28 tabletek, 5908229302019 84 tabletek (3 blistry po 28 szt.), 5908229302026
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	26.08.2013
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy

Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego. Aktywność ta obejmuje zarówno działanie przeciwingienne, jak i przeciwproliferacyjne. Ponadto w warunkach *in vivo* regorafenib wykazał właściwości przeciwprzerzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach *in vitro* oraz *in vivo* odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

3.1 Wskazania

Produkt leczniczy Stivarga® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z

- przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *colorectal cancer*), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod

leczenia tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub z zastosowaniem leku anty-EGFR,

- nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

3.2 Dawkowanie

Produkt Stivarga® powinni przepisywać tylko lekarze z doświadczeniem w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres nazywany jest cyklem leczenia.

Jeśli pacjent pominął dawkę leku, powinien ją przyjąć natychmiast, gdy tylko sobie o tym przypomni. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek leku w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu regorafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowych tabletek.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwowane są korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

3.2.1 Dostosowanie dawkowania

Na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia mogą być konieczne przerwy w leczeniu i/lub zmniejszenie dawki. Modyfikacje dawki powinny odbywać się stopniowo po 40 mg (jedna tabletka). Najmniejsza zalecana dawka dobową wynosi 80 mg. Największa dawka dobową wynosi 160 mg.

Tab. 11 przedstawia zalecane modyfikacje dawki oraz działania w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa (ang. *hand-foot skin reaction*, HFSR)/erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Tab. 11. Zalecane modyfikacje dawki oraz działania w przypadku wystąpienia zespołu ręka - stopa (HFSR).

Stopień nasilenia toksyczności skórnych	Wystąpienie zmian	Zalecana modyfikacja dawki oraz działania do podjęcia
stopień 1	każde	Utrzymać dawkę leku i niezwłocznie podjąć leczenie objawowe.
stopień 2	1. wystąpienie	Zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedną tabletkę) i niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. W przypadku braku poprawy pomimo zmniejszenia dawki, przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	Brak poprawy w	Przerwać leczenie do ustąpienia objawów toksyczności do

Stopień nasilenia toksyczności skórnych	Wystąpienie zmian	Zalecana modyfikacja dawki oraz działania do podjęcia
	ciągu 7 dni lub 2. wystąpienie	stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	3. wystąpienie	Przerwać leczenie do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	4. wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga®.
stopień 3	1. wystąpienie	Niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. Przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	2. wystąpienie	Niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. Przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę).
	3. wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga®.

Tab. 12 przedstawia zalecane działania, które należy podjąć oraz modyfikacje dawki w przypadku pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby uznawanych za powiązane z leczeniem produktem leczniczym Stivarga®.

Tab. 12. Zalecane działania, które należy podjąć oraz modyfikacje dawki w przypadku nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby związanych z lekiem.

Zaobserwowane zwiększenie aktywności ALT i/lub AST*	Wystąpienie zmian	Zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacja dawki
≤5 razy górna granica normy (ULN)** (max. stopień 2)	każde wystąpienie	Kontynuować leczenie produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować czynność wątroby do powrotu aktywności aminotransferaz do <3 razy ULN (stopień 1) lub do wartości wyjściowej.
>5 razy ULN do ≤20 razy ULN (stopień 3)	1. wystąpienie	Przerwać leczenie produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować aktywność aminotransferaz do powrotu do <3 razy ULN lub do wartości wyjściowej. Wznowienie leczenia: Jeśli potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, ponownie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Stivarga, zmniejszając dawkę o 40 mg (jedną tabletkę) i co tydzień monitorować czynność wątroby przez co najmniej 4 tygodnie.
	ponowne wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.

Zaobserwowane zwiększenie aktywności ALT i/lub AST*	Wystąpienie zmian	Zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacja dawki
>20 razy ULN (stopień 4)	każde wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.
>3 razy ULN (stopień 2 lub wyższy) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny >2 razy ULN	każde wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować czynność wątroby do ustąpienia objawów lub do powrotu do wartości wyjściowych. Wyjątek: pacjentów z zespołem Gilberta, u których występuje zwiększona aktywność aminotransferaz, należy leczyć według powyższych zaleceń względem danego zaobserwowanego zwiększenia aktywności ALT i/lub AST.

ALT - aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa

**ULN - ang. *upper limit of normal*

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga u dzieci i młodzieży w przerzutowym raku jelita grubego nie jest właściwe.

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.3.1 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga® często obserwowano nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny). Zgłaszano ciężkie nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (stopnia 3 - 4) oraz zaburzenia czynności wątroby z objawami klinicznymi (w tym także ze skutkiem śmiertelnym) dotyczące niewielkiego odsetka pacjentów.

Zaleca się wykonanie testów czynnościowych wątroby (ALT, AST i bilirubina) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Stivarga i ściśle monitorowanie (co najmniej raz na dwa tygodnie) w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Następnie należy kontynuować okresowe monitorowanie przynajmniej raz na miesiąc oraz w razie zaistnienia wskazań klinicznych.

W przypadku pacjentów z zaobserwowanym pogorszeniem wyników testów czynnościowych wątroby uznawanym za związane z leczeniem produktem leczniczym Stivarga (tzn. jeśli nie ma dowodów innej przyczyny, takiej jak cholestaza zewnątrzwątrobową lub progresja choroby) należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki i obserwacji w Tab. 12.

Nadciśnienie tętnicze

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga® wiązało się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Stivarga®. Zaleca się kontrolować ciśnienie krwi i leczyć nadciśnienie tętnicze zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub uporczywego nadciśnienia tętniczego pomimo odpowiedniego postępowania medycznego należy tymczasowo przerwać leczenie i/lub zmniejszyć dawkę według uznania lekarza. W przypadku przełomu nadciśnieniowego należy zaprzestać leczenia.

Ważne informacje o niektórych składnikach

Każda dawka dobową 160 mg zawiera 2,427 mmol (lub 55,8 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Każda dawka dobową 160 mg zawiera 1,68 mg lecytyny (pochodzącej z soi).

3.3.2 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tabeli poniżej przedstawiono możliwe interakcje regorafenibu z innymi stosowanymi produktami leczniczymi (Tab. 13).

Tab. 13. Możliwe interakcje regorafenibu z innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy	Wpływ
Inhibitory CYP3A4 oraz UGT1A9/induktory CYP3A4	<p>Dane <i>in vitro</i> wskazują, że regorafenib jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu CYP3A4 i transferazy urydyno-difosfoglukuronowej UGT1A9.</p> <p>Podawanie ketokonazolu (400 mg przez 18 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą dawką regorafenibu (160 mg w 5. dniu) spowodowało wzrost średniej ekspozycji na regorafenib (AUC*) o ok. 33% i zmniejszenie średniej ekspozycji na czynne metabolity, M-2 (N-tlenek) i M-5 (N-tlenek i N-demetyl) o około 90%. Zalecane jest unikanie równoczesnego stosowania silnych inhibitorów aktywności CYP3A4 (np. klarytromycyny, soku grejpfrutowego, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, telitromycyny i worykonazolu), ponieważ nie zbadano ich wpływu na ekspozycję na regorafenib i jego metabolity w stanie stacjonarnym.</p> <p>Należy unikać równoczesnego podawania silnego inhibitora UGT1A9 (np. kwasu mefenamowego, diflunizalu i kwasu niiflumowego) podczas leczenia regorafenibem, ponieważ nie zbadano ich wpływu na ekspozycję na regorafenib i jego metabolity w stanie stacjonarnym.</p> <p>Podawanie ryfampicyny (600 mg przez 9 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, z pojedynczą dawką regorafenibu (160 mg w 7. dniu) spowodowało obniżenie AUC regorafenibu o ok. 50%, 3-4-krotny wzrost średniej ekspozycji na czynny metabolit M-5 oraz brak zmiany ekspozycji na czynny metabolit M-2. Inne silne induktory CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca) mogą także przyspieszyć metabolizm regorafenibu. Należy unikać silnych induktorów CYP3A4 lub należy rozważyć wybór innego równocześnie podawanego produktu leczniczego, bez lub z minimalną skłonnością do indukcji CYP3A4.</p>
Substraty enzymów UGT1A1 i UGT1A9	Dane <i>in vitro</i> wskazują, że regorafenib, jak również jego czynny metabolit M-2 hamują glukuronidację zachodzącą za pośrednictwem

Produkt leczniczy	Wpływ
	<p>UGT1A1 i UGT1A9, podczas gdy M-5 hamuje tylko UGT1A1, w stężeniach, które w warunkach <i>in vivo</i> są osiągnięte w stanie stacjonarym. Podawanie regorafenibu z 5-dniową przerwą przed podaniem irynotekanu spowodowało wzrost o ok. 44% AUC SN-38, który jest substratem UGT1A1 i aktywnym metabolitem irynotekanu. Zaobserwowano również zwiększenie AUC irynotekanu o ok. 28%. Wskazuje to na fakt, że równoczesne podawanie regorafenibu może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na substraty enzymów UGT1A1 i UGT1A9.</p>
<p>Substraty białka oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP) i glikoproteiny P</p>	<p>Dane <i>in vitro</i> wskazują, że regorafenib jest inhibitorem BCRP (wartości IC₅₀** około 40-70 nanomoli) i glikoproteiny P (wartość IC₅₀ około 2 mikromoli). W związku z tym równoczesne podawanie regorafenibu może zwiększyć stężenia w osoczu równocześnie podawanych substratów BCRP, takich jak metotreksat, lub substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna.</p>
<p>Selektywne substraty izoformy CYP</p>	<p>Dane <i>in vitro</i> wskazują, że regorafenib jest konkurencyjnym inhibitorem cytochromów CYP2C8 (wartość Ki# 0,6 mikromoli), CYP2C9 (wartość Ki 4,7 mikromoli), CYP2B6 (wartość Ki 5,2 mikromoli) w stężeniach, które w warunkach <i>in vivo</i> są osiągnięte w stanie stacjonarym (szczytowe stężenie w osoczu 8,1 mikromola). Siła hamowania <i>in vitro</i> wobec CYP3A4 (wartość Ki 11,1 mikromola) i CYP2C19 (wartość Ki 16,4 mikromola) była mniej wyraźna.</p> <p>Przeprowadzono badanie kliniczne substratów badawczych w celu oceny wpływu regorafenibu w dawce 160 mg podawanego przez 14 dni na farmakokinetykę substratów badawczych CYP2C8 (rozyglitazon), CYP2C9 (S-warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (midazolam). Dane farmakokinetyczne wskazują, że regorafenib można podawać jednocześnie z substratami CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19 bez klinicznie istotnych interakcji.</p>
<p>Antybiotyki</p>	<p>Profil stężenia w zależności od czasu wskazuje, że regorafenib i jego metabolity mogą podlegać krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Równoczesne podawanie antybiotyków, które wpływają na florę przewodu pokarmowego, może wpływać na krążenie jelitowo-wątrobowe regorafenibu, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na regorafenib. Znaczenie kliniczne tych możliwych interakcji nie jest znane, ale mogą one prowadzić do zmniejszenia skuteczności regorafenibu.</p>
<p>Żywyce jonowymienne (substancje wiążące kwasy żółciowe)</p>	<p>Regorafenib oraz jego metabolity M-2 i M-5 prawdopodobnie przenikają do krążenia wątrobowo- jelitowego. Żywyce jonowymienne takie jak kolestyramina i kolestagel mogą wchodzić w interakcje z regorafenibem tworząc nierozpuszczalne kompleksy, które mogą mieć wpływ na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), tym samym powodując zmniejszenie ekspozycji na lek. Znaczenie kliniczne tych możliwych interakcji jest nieznane, ale mogą one skutkować zmniejszeniem skuteczności regorafenibu.</p>

* AUC- pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *Area Under the Curve*)

**IC₅₀- stężenie, przy którym proliferacja komórek zostaje zahamowana w 50% w odniesieniu do układu kontrolnego (ang. *inhibitory concentration*)

#Ki- stała dysocjacji dla kompleksu enzym-inhibitor

3.4 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 8 tygodni po jego zakończeniu.

Produktu leczniczego Stivarga® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i starannie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu.

Podczas leczenia produktem Stivarga® należy przerwać karmienie piersią.

3.5 Zdarzenia niepożądane

Produkt leczniczy Stivarga® będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie leku.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga® opiera się na danych pochodzących od ponad 1 200 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 500 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) i 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST).

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga® to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok i perforacja przewodu pokarmowego.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga® to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stopą, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze, dysfonia i zakażenie.

W Tab. 14 przedstawiono zdarzenia niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga®.

Tab. 14. Zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga®.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	-	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-	-	rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	leukopenia	-	-

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drżenie	-	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
Zaburzenia serca	-	-	zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego	-
Zaburzenia naczyniowe	krwotok*, nadciśnienie tętnicze	-	przełom nadciśnieniowy	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności	zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, niezbyt żołądka i jelit	perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka przewodu pokarmowego	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia	zwiększenie aktywności aminotransferaz	ciężkie uszkodzenie wątroby*#	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół rękostopa**, wysypka, łysienie	sucha skóra, wysypka złuszcząca	zaburzenia paznokci, rumień wielopostaciowy	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	sztżywność mięśniowo-szkieletowa	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	białkomocz	-	-

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych	-	-	-
Badania diagnostyczne	utrata masy ciała	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)	-	-
bardzo często (>1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) * zgłaszano przypadki śmiertelne ** erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa według terminologii MedDRA # według kryteriów dla polekowego uszkodzenia wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI) opracowanych przez międzynarodową grupę roboczą ekspertów ds. DILI				

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

W wyniku przeszukiwania baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne regorafenibu (Stivarga®) w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) u pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Komparatorem regorafenibu było placebo.

W Tab. 15 przedstawiono charakterystykę odnalezionego badania.

Tab. 15. Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Badanie	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji, średnia ± SD	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj
Demetri 2012 ³³	199	regorafenib: 20,2 ± 11,6 tyg.; placebo: 9,1 ± 5,9 tyg. + otwarty okres obserwacji (do śmierci pacjenta)	pacjenci z przerzutowym lub nieresekcyjnym GIST potwierdzonym histologicznie, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	regorafenib 160 mg/dzień + BSC* (n=133)	placebo + BSC (n=66)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

*BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

4. KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.³⁴ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).³⁵

Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 287/2014 z dnia 22 września 2014 r. wskazującą na zasadność finansowania świadczenia obejmującego podanie sorafenibu w ramach programu lekowego „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 sunitynibem³⁶, jako komparator regorafenibu w ramach analiz HTA należy rozważyć lek sorafenib.

Sorafenib nie jest zarejestrowany w terapii GIST. Aktualne wskazania rejestracyjne sorafenibu to terapia zróżnicowanego raka tarczycy, raka nerkowokomórkowego oraz raka wątrobowokomórkowego.³⁷ Natomiast regorafenib w czerwcu 2014 został zarejestrowany przez EMA w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

W przedstawionych w rozdziale 2.7.1 zasadach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu GIST rekomendowanym lekiem III linii jest regorafenib. Wytyczne NCCN z 2014 roku sugerują zastosowanie terapii sorafenibem po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem oraz regorafenibem (rozdział 2.7.1.3, Tab. 7). Autorzy wytycznych NCCN zwracają uwagę na słabe dowody kliniczne dotyczące terapii sorafenibem u chorych na GIST oraz brak badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność sorafenibu z regorafenibem.²⁹

Badaniem o najwyższej wiarygodności dostarczającym danych o skuteczności sorafenibu w terapii GIST jest badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej - Park 2012³⁸. Ponadto skuteczność sorafenibu stosowanego jako III-IV linia leczenia w zaawansowanych GIST opisano w dwóch retrospektywnych seriach przypadków – Kefeli 2013³⁹ i Montemurro 2013⁴⁰. Natomiast skuteczność regorafenibu stosowanego w III linii leczenia zaawansowanych GIST oceniono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy Demetri 2013⁴¹ oraz niekontrolowanym badaniu II fazy George 2012⁴².

Dowody kliniczne dla regorafenibu i sorafenibu mają różny, nieprzystający poziom wiarygodności. Ze względu na brak badań RCT, w których bezpośrednio porównano regorafenib z sorafenibem lub sorafenib z placebo w III linii leczenia GIST nie można przeprowadzić porównania bezpośredniego ani pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa obu leków.

Zgodnie z powyższym zdaniem autorów analizy sorafenib nie może być komparatorem regorafenibu. W ramach analiz HTA zostanie przeprowadzone porównanie regorafenibu z placebo i najlepszą dostępną terapią podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC).

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³⁵ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- przeżycie bez progresji choroby,
- przeżycie całkowite,
- czas do progresji choroby,
- odsetek odpowiedzi obiektywnych,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6. REKOMENDACJE

Regorafenib (Stivarga®) był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych w 2012 roku w leczeniu raka jelita grubego. AOTM uznał za niezasadne refundowanie leku Stivarga® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (Tab.16).

W 2013 roku EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu regorafenibu (Stivarga®) ze wskazaniem do stosowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (nowotworem jelita i odbytnicy, który rozprzestrzenił się do innych części ciała), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania którejkolwiek innej dostępnej metody leczenia.⁴³

W czerwcu 2014 roku EMA wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania leku Stivarga® w terapii pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.⁴⁴

Lek Stivarga® (regorafenib) został oceniony przez francuską agencję HTA (*Haute Autorité de Santé*, HAS) w terapii przerzutowego raka jelita grubego otrzymując pozytywną rekomendację w sprawie finansowania leku ze środków publicznych (Tab. 17).⁴⁵

Tab.16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące regorafenibu (Stivarga®).^{46,47}

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. ⁴⁶	<p>Zalecenia: niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga® (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.</p> <p>Uzasadnienie: Stivarga® w niewielkim stopniu (około półtora miesiąca) wydłuża życie chorych z zaawansowanym, rozsianym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około tygodnia przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga® istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących w poważnym stopniu obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 122/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 grudnia 2012 r. ⁴⁷	<p>Zalecenia: uznanie za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga® (regorafenib) tabl. powlekane 40 mg, we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż Stivarga® (regorafenib) w niewielkim stopniu (o około półtora miesiąca) wydłuża przeżycie chorych z zaawansowanym, rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko o około tydzień przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga® istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.</p>

Tab. 17. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania regorafenibu (Stivarga®) ze środków publicznych.⁴⁵

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2014	Stivarga® w terapii przerzutowego raka jelita grubego	<p>Zalecenia : refundacja leku Stivarga® w ramach listy środków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego po niepowodzeniu lub niekwalifikujących się do dostępnych metod leczenia (chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, terapii anti-VEGF, terapii anti-EGFR), z oceną sprawności w skali ECOG 0 - 1.</p> <p>Uzasadnienie: biorąc pod uwagę skromną aktywność i znaczną toksyczność leku, Stivarga® może być zaproponowana pacjentom z przerzutowym rakiem jelita grubego wcześniej leczonym wszystkimi dostępnymi metodami. Ze względu na brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku w grupie pacjentów z ECOG ≥ 1, lek musi być stosowany wyłącznie u pacjentom ze sprawnością w skali ECOG w zakresie 0 - 1.</p>

7. DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych lekami refundowanymi w Polsce w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) są imatynib oraz sunitynib. Regorafenib nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.⁴⁸

Terapia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) w Polsce realizowana jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”.⁴⁹ Lekami refundowanymi w ramach programu są imatynib (I linia leczenia) i sunitynib (II linia leczenia).

Preparaty refundowane w Polsce w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 400 mg	90 tabl.	5909990010349	1064.0, Imatynib	26928	28274,4	28274,4	B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48),	bezpłatne	0
Imatinibum	Glivec, tabl. powl., 100 mg	120 tabl.	5909990010356	1064.0, Imatynib	8976	9424,8	9424,8	B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48),	bezpłatne	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079377	1079.0, Sunitynib	5340,36	5607,38	5607,38	- B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48), - B.10: Leczenie Raka Nerki (ICD-10 C64), - B.53: Leczenie Wysoko Zróżnicowanego Nowotworu Neuroendokrynnego Trzustki (ICD-10 C25.4); - B8: Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)	bezpłatne	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079384	1079.0, Sunitynib	10680,72	11214,76	11214,76	- B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST)	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
								(ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48), -B.10: Leczenie Raka Nerki (ICD-10 C64), -B.53: Leczenie Wysoko Zróżnicowanego Nowotworu Neuroendokrynnego Trzustki (ICD-10 C25.4); - B8: Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)		
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079391	1079.0, Sunitynib	21361,45	22429,52	22429,52	- B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48), -B.10: Leczenie Raka Nerki (ICD-10 C64).	bezpłatne	0

7.1 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach programu lekowego leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Zasady kwalifikacji do programu "Leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)" opierają się na kryteriach przedstawionych poniżej (Tab. 19, Tab. 20).⁴⁹

1. Leczenie imatynibem

Leczenie adiuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT-CD117 dodatnim wynikiem, oraz leczenie paliatywne imatynibem chorych z rozsiałym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby.

Tab. 19. Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z programu leczenia imatynibem dzieci i dorosłych.⁴⁹

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
<ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie, - ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie, -leczenie adiuwantowe: obecność wysokiego ryzyka $\geq 50\%$ nawrotu po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy, określonego według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesięcy; obecność mutacji KIT lub PDGFR-α z wykluczeniem mutacji PDGFR-α D842V, -leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych, -obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej, - stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2), - prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8,0 \text{ g/dl}$), - prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do 	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib, - nawrót GIST podczas leczenia adiuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy, - progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę; zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; u dzieci o pow. ciała do 1 m² progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie, -brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w CT spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm), - utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość), - stan sprawności według WHO 3-4, - obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego), - choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA), -stosowanie warfaryny w pełnych dziennych

wątroby).	dawkach, - ciąża, - karmienie piersią.
<p>Określenie czasu leczenia imatynibem w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	

2. Leczenie sunitynibem

Tab. 20. Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z programu leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych.⁴⁹

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
<ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie, - ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie, - brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych, - obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii, - udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3- 4 stopień toksyczności), - stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3, - wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8,0 \text{ g/dl}$; - 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). 	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib, - udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku, - brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność według skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia), - stan sprawności 4 według WHO.
<p>Określenie czasu leczenia sunitynibem w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	

8. PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).

Tab. 21 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> , GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem
Interwencja	regorafenib (Stivarga®) stosowany zgodnie z ChPL, w ramach III linii leczenia w Programie Lekowym (po imatynibie i sunitynibie)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• placebo• najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>, BSC)
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeżycie bez progresji,• przeżycie całkowite,• czas do progresji choroby,• odsetek odpowiedzi obiektywnych,• czas trwania odpowiedzi na leczenie,• wskaźnik kontroli choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pierwotnych regorafenibu w populacji pacjentów z GIST, rozszerzona o analizę zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach pierwotnych regorafenibu w innych typach nowotworów.</p>

9. ANEKS

9.2 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 03.09.2014. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2014.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z placebo.
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵⁰

SPIS TABEL

Tab. 1. Liczba nowych przypadków GIST w Europie w ciągu roku. ¹⁶	7
Tab. 2. Stopień zaawansowania nowotworu podścieliskowego (GIST) według klasyfikacji TNM (ang. <i>tumor, nodus, metastases</i>). ¹⁷	9
Tab. 3. Podział GIST ze względu na podłoże choroby. ¹⁸	10
Tab. 4. Mutacje w genach <i>KIT</i> i <i>PDGFRA</i> w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego. ^{20,24}	12
Tab. 5. Skala sprawności ECOG. ²	14
Tab. 6. Klasyfikacja molekularna GIST powiązana z leczeniem.	19
Tab. 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych dot. praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). ^{27,28,29,30}	24
Tab. 8. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych po resekcji pierwotnego GIST według AFIP-NCCN. ^{8,24}	27
Tab. 9. Proponowana ocena stopnia agresywności klinicznej nowotworu GIST wg <i>National Institutes of Health</i> . ²²	28
Tab. 10. Skala RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>). ³¹	28
Tab. 11. Zalecane modyfikacje dawki oraz działania w przypadku wystąpienia zespołu ręka - stopa (HFSR)	30
Tab. 12. Zalecane działania, które należy podjąć oraz modyfikacje dawki w przypadku nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby związanych z lekiem.	31
Tab. 13. Możliwe interakcje regorafenibu z innymi produktami leczniczymi.	33
Tab. 14. Zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga®.	35
Tab. 15. Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa regorafenibu (Stivarga®) w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)	38
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące regorafenibu (Stivarga®). ^{43,44}	42
Tab. 17. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania regorafenibu (Stivarga®) ze środków publicznych. ⁴²	43
Tab. 18. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)	45

Tab. 19. Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z programu leczenia imatynibem dzieci i dorosłych. ⁴⁶	47
Tab. 20. Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z programu leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych. ⁴⁶	48
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	49

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Frekwencja mutacji genów u osób z GIST (>2000 przypadków; źródło publikacja Ho ²¹).....	12
Ryc. 2. Proponowany algorytm leczenia GIST (źródło: wytyczne Polskiej Unii Onkologii ²⁷).....	18

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Rutkowski P. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011, 3 (3): 127–135.
- ² Szczeklik A (red.): *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna: 922, 938-9; 2190; 2181.
- ³ <http://www.gist.pl/?id=2&sid=9> [dostęp: 04.06.2014]
- ⁴ http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gist/HealthProfessional/page1#Section_14 [dostęp: 04.06.2014]
- ⁵ Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001, 438 (1):1-12.
- ⁶ Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M, Osuch C, Siedlecki JA, Nasierowska-Guttmejer A, Sygut J, Limon J, Jeziorski A, Grzesiakowska U, Ptaszyński K, Słuszniaak J, Polkowski W, Starosławska E, Polkowski M, Bębenek M, Matłok M, Urbańczyk K, Olszewski W, Głuszek S, Nowecki ZI. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). *Nowotwory Journal of Oncology* 2011, 61 (1):70-80.
- ⁷ Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005, 100(1): 162-8.
- ⁸ Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Decouvelaere AV, Péoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier PP, Scoazec JY, Schott AM, Bergeron C, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One.* 2011, 6(8) :e20294.
- ⁹ Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C, Ameijide A, Osca G, Vilardell L, Izquierdo A, Galceran J, Marcos-Gragera R. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. *Clin Transl Oncol.* 2014, 16(7): 660-7.
- ¹⁰ Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study. *Eur J Cancer.* 2005, 41 (18): 2868-72.

- ¹¹ Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005,103 (4): 821-9.
- ¹² Sandvik OM, Søreide K, Kvaløy JT, Gudlaugsson E, Søreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol*. 2011, 35(6):515-20.
- ¹³ Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007, 7:230.
- ¹⁴ http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20kanek%20miekkich.pdf [dostęp: 04.06.2014]
- ¹⁵ Saleem TB, Ahmed I. Gastrointestinal stromal tumour-evolving concepts. *Surgeon*. 2009, 7(1):36-41.
- ¹⁶ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10584&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=GIST&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&title=Gastrointestinal-stromal-tumor--GIST-&search=Disease_Search_Simple [dostęp: 02.07.2014]
- ¹⁷ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gist/HealthProfessional/page3> [dostęp: 05.06.2014]
- ¹⁸ <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gist/HealthProfessional/page2> [dostęp: 05.06.2014]
- ¹⁹ <http://www.cancer.org/acs/groups/acid/documents/webcontent/003103-pdf.pdf> [dostęp: 05.06.2014]
- ²⁰ Mac K, Wójcik M. Kliniczna i molekularna charakterystyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). *Postepy Hig Med Dosw*. 2008; 62: 272-281.
- ²¹ Ho MY, Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumors: disease and treatment update. *Gastroenterology* 2011,140 (5): 1372-6.
- ²² Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Stromalne guzy przewodu pokarmowego - epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka, rokowanie oraz zasady leczenia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008, 118 (4):1-5.
- ²³ http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp: 16.06.2014]
- ²⁴ http://www.gist.pl/download/poradnik_pacjenta.pdf [dostęp: 06.06.2014]

²⁵ Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006, 130 (10):1466-78.

²⁶ <http://www.patomorfolgia-cmuj.pl/node/13> [dostęp: 06.06.2014]

²⁷

http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf

²⁸ The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii21-iii26.

<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Gastrointestinal-Stromal-Tumours> (dostęp 06.10.2014 r.)

²⁹ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf [dostęp: 12.06.2014]

³⁰ Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, Eisterer W, Häfner M, Högenauer C, Kastner U, Kühr T, Längle F, Liegl-Atzwanger B, Schoppmann SF, Widmann G, Wrba F, Zacherl J, Ploner F. Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wien Med Wochenschr* 2013, 163 (5-6):137-52.

³¹ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009, 45 (2): 228-47.

³² Ostateczna wersja polskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego Stivarga® została przesłana przez zleceniodawcę w dniu 26.08.2014 r.

³³ Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013,381:295-302.

³⁴ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp: 16.06.2014]

³⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

36

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/225/ORP/U_34_570_140922_opinia_287_sorafenib_off_label.pdf [dostęp 06.10.2014]

37

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf [dostęp: 23.07.2014]

38 Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, Park SR, Kang BY, Kang YK. 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, 30: 2377-83.

39 Kefeli U1 Benekli M, Sevinc A, Yildiz R, Kaplan MA, Ciltas A, et al. Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third- or fourth-line treatment: A retrospective multicenter experience. *Oncol Lett*. 2013;6(2):605-611.

40 Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(5):1027-31.

41 Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013,381:295-302.

42 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: 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. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:2401-2407.

43

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124[dostęp 30.06.2014]

44

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002573/WC500169308.pdf [dostęp 30.06.2014]

45

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13240_STIVARGA_PIC_INS_Avis%20CT13240.pdf [dostęp: 16.06.2014]

46

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/109/SRP/109_SRP_U_33_

390_121203_stanowisko_132_Stivarga_regorafenib_2012.12.03.pdf [dostęp: 16.06.2014]

⁴⁷

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/109/REK/RP_122%20stivarga.pdf [dostęp: 16.06.2014]

⁴⁸ <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.> [dostęp: 27.08.2014]

⁴⁹ http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0014/20282/B3.pdf [dostęp: 27.08.2014]

⁵⁰ [REDACTED] Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kliniczna. Warszawa 2014.