



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.12.2019

Data ukończenia: 2 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	5
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	5
4. Źródła	6
5. Załączniki	7
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	7
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	7

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.14.2016 [Zal 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2016 [Zal 2] z dnia 16 maja 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sorafenib we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- europejskie i/lub międzynarodowe: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC)*, *National Guideline Clearinghouse (NGC)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGC)*, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)*, *Trip DataBase*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną nową rekomendację kliniczną dotyczącą przedmiotowego tematu. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p>Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS), 2016 (Hiszpania)</p>	<p>Pierwszą linią leczenia pacjentów z przerzutowym GIST jest zastosowanie imatynibu (III, B). Po niepowodzeniu leczeniem imatynibem, zalecanym schematem postępowanie jest podanie sunintibu w dawce 50 mg doustnie raz na dobę przez okres ponad 4 tygodni. Po nim powinien nastąpić okres 2 tygodniowej przerwy (I, A). Regorafenib jest aktualnym standardem dla pacjentów, u których występuje progresja choroby lub też nietolerancja na imatinib i sunitynib (II, A). Na podstawie ograniczonych danych wytyczne zawierały również sorafenib, pazopanib i ponatynib (kategoria III, C).</p> <p>Ocena dowodów</p>		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1160 550 1220">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="550 1160 1458 1220">Dowody</th> </tr> </thead> </table>	Poziom dowodów	Dowody
	Poziom dowodów	Dowody	
	I	Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy	
	II	Małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania z niższą jakością metodologiczną lub metaanaliza takich badań	
	III	Prospektywne badania kohortowe	
	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	
	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	
	<p>Siła dowodów</p>		
	A	Silne dowody skuteczności związane ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane	
	B	Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane	
	C	Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka; możliwe do stosowania jako opcja	
D	Umiarkowane dowody skuteczności lub niekorzystny wynik, na ogół nie zalecane		
E	Silne dowody wskazujące na nieskuteczność lub występowanie działań niepożądanych, nigdy nie zalecane		

3. Wskazanie dowodów naukowych

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

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną sorafenib we wskazaniu leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.03.2019 r. w bazach medycznych *Medline (via PubMed)*, *EMBASE (via Ovid)* oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.03.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.14.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby dorosłe chore na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego.

Interwencja: sorafenib.

Komparator: nie ograniczono.

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

Metodyka: do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego przyjmujących sorafenib; opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków; wyłączano doniesienia konferencyjne.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne.

Inne: publikacje opublikowane po dacie 03.03.2016 roku; publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających sorafenib, refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W toku prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono aktualnych dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania sorafenibu we wskazaniu leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
GEIS 2016	Poveda, A., del Muro, X. G., López-Guerrero, J. A., Cubedo, R., Martínez, V., Romero, I., ... & Martín-Broto, J. (2017). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). <i>Cancer treatment reviews</i> , 55, 107-119.
Pozostałe publikacje	
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar 200 mg tabletki powlekane (07.2011)

5. Załączniki

- Zal 1.** Raport nr OT.434.14.2016: Nexavar (sorafenib) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: program lekowy „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”
- Zal 2.** Opinia RP nr 138/2016 z dnia 16 maja 2016 r. ws. zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sorafenib we wskazaniu innym niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48).

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1078.0, Sorafenib - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
Sorafenibum							
Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 szt.	05909990588169	13651,74	14334,33	14334,33	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 04.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4- AND (4- AND (3- AND (4-chloro-3-trifluoromethylphenyl) AND ureido) AND phenoxy) AND pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide) AND ("2013/11/29"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])) Filters: English; French; German; Polish	13
#15	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide) Filters: Publication date from 2013/11/29	13
#14	Search (((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST) AND (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide)	95
#13	Search (((((((sorafenib) OR Nexavar) OR BAY 43-9006) OR sorafenib tosylate) OR BAY-545-9085) OR BAY 545-9085) OR 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate) OR sorafenib N-oxide	7689
#12	Search sorafen b N-oxide	7657
#11	Search 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methanamide-4-methylbenzenesulfonate	1
#10	Search BAY 545-9085	7657
#9	Search BAY-545-9085	7657
#8	Search sorafen b tosylate	7657
#7	Search BAY 43-9006	7681
#6	Search Nexavar	7664
#5	Search sorafen b	7657
#4	Search ((gastrointestinal stromal) OR "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR GIST	13123
#3	Search GIST	7914
#2	Search "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	5815
#1	Search gastrointestinal stromal	10409

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp gastrointestinal stromal tumor/	15281
2	gastrointestinal stromal.af.	17438
3	GIST.af.	12921
4	1 or 2 or 3	22053
5	exp sorafenib/	25829
6	sorafenib.af.	26634
7	Nexavar.af.	2597
8	BAY 43-9006.af.	1085
9	sorafenib tosylate.af.	84
10	BAY-545-9085.af.	0
11	BAY 545-9085.af.	0
12	"4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate".af.	1
13	sorafenib N-oxide.af.	30
14	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	26653
15	4 and 14	1442
16	limit 15 to ((english or polish) and yr="2016 - 2019")	108

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	sorafenib (Word variations have been searched)	1065
#2	Nexavar (Word variations have been searched)	19
#3	BAY 43-9006 (Word variations have been searched)	0
#4	sorafenib tosylate (Word variations have been searched)	18
#5	BAY-545-9085 (Word variations have been searched)	0
#6	BAY 545-9085 (Word variations have been searched)	0
#7	4- (4- (3- (4-chloro-3-trifluoromethylphenyl) ureido) phenoxy) pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate (Word variations have been searched)	0
#8	sorafenib N-oxide (Word variations have been searched)	0
#9	Enter terms for search #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1066
#10	GIST (Word variations have been searched)	347
#11	gastrointestinal stromal (Word variations have been searched)	336
#12	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	128
#13	Enter terms for search #10 OR #11 OR #12	479
#14	Enter terms for search #9 AND #13 with Cochrane L brary publication date from May 2016 to Mar 2019	4