



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 272/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.*

*Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C48.0 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej: Przestrzeń zaotrzewnowa; C.17.9 - Jelito cienkie, nie określone; C48 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej; C16.8 - Zmiana przekraczająca granice żołądka; C16.9 - Żołądek, nie określony; C17.0 - Dwunastnica; C17.2 - Jelito kręte i C48.2 - Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej: Otrzewna, nie określona, rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16.1, 16.8, 16.9), nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), nowotworami złośliwymi przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2, C48.8) oraz nowotworami złośliwymi tarczycy (ICD-10: C73). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors) oraz raka tarczycy.

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy (rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy, rak anaplastyczny) bądź z komórek C wytwarzających kalcytoninę (rak rdzeniasty). Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT). Ekspozycja na promieniowanie jonizujące to jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowatego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii. Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie, szacuje się, że populacja chorych wymagająca leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia obejmuje około 20 tys. osób. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. rż. Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na

podstawie BAC lub po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. W przypadkach nieoperacyjnych raka tarczycy można rozpoznać na podstawie biopsji, raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Leczenie uzupełniające 131I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Leczenie rozsiewu raków z wykorzystaniem 131I zróżnicowanych tarczycy można prowadzić z intencją radykalną lub paliatywną. Radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT) stosowana jest w anaplastycznym raku tarczycy, w raku zróżnicowanym po niedoszczętnej resekcji i braku możliwości wykonania operacji wtórnej oraz leczenia 131I, jak również w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. U blisko 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej w skutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, które wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia). W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, i to niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii. Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexafar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Sorafenib w nowotworach typu GIST jest stosowany w przypadku niepowodzenia terapii z wykorzystaniem imatynibu oraz sunitynibu, finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Zdaniem eksperta klinicznego brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem, a z wnioskowaną terapią można porównać jedynie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care).

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi alternatywnie do sorafenibu w tej populacji pacjentów mogą być stosowane inne inhibitory kinaz tyrozynowych (nilotynib, dasatynib, regorafenib) oraz inhibitory HSP90, inhibitory mTOR, inhibitory IGFR-1, inhibitory HDAC, jak również BSC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi sorafenib w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib, sunitynib, pazopanib).

## Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Tan 2010) dotyczący stosowania inhibitorów angiogenezy (sorafenib, vandetanib, axitinib) w leczeniu przerzutowego raka tarczycy. Jego celem była ocena korzyści i ryzyka stosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu przerzutowego raka tarczycy, w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią lub radioterapią na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy włączono także 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy, kontrolowane placebo, dotyczące zaawansowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (DECISION trial), opisane w 1 publikacji pełnotekstowej (Brose 2011) oraz w 2 abstraktach konferencyjnych (Brose 2013, Schlumberger 2013), a także w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);
- 1 badanie prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynbem (Park 2012).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mca vs 5,8 mca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75;  $p < 0.0001$ ). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego RR (CR+PR), jak i DCR (CR+PR+SD), odnotowano istotnie statystyczną różnicę między ramionami badania, na korzyść sorafenibu (12,2% vs 0,5% oraz 86,2% vs 74,6%).

W badaniu DECISION oceniano także jakość życia. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, pacjenci leczeni sorafenibem mieli niższe wyniki dla FACT-G, EQ-5D Indeks i EQ-5D VAS. We wszystkich trzech skalach pomiarowych zaobserwowano małe różnice, co wskazuje na niewielki, ale wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na HRQoL, na korzyść placebo.

Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib (37,2% vs 26,3% oraz 97,6% vs 81,8%). Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie. Poważne działania niepożądane występowały w pojedynczych przypadkach (<5%).

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 m-cy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca, mediana OS zaś 9,7 miesiąca.

Większość występujących zdarzeń niepożądanych stanowiły AE 1. i 2. stopnia, zazwyczaj odwracalne. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia ciężkości, należały: zespół ręka-stopa; wysypka, ból jamy brzusznej, biegunka. W przypadku zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia najczęściej występowały: zespół ręka-stopa i anemia. W przypadku 10 pacjentów, działania niepożądane skutkowały czasowym odstawieniem leku lub redukcją dawki. Najczęstszym powodem takiego postępowania był zespół ręka-stopa, wysypka, nadciśnienie i biegunka.

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożadanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi były: biegunka, wysypka,

tyśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, tyśnienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do stosowania sorafenibu z wieloma lekami.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się kilkanaście do kilkudziesięciu zgód na leczenie sorafenibem pacjentów z GIST i rakiem tarczycy, a koszt na cykl leczenia (do 3 miesięcy terapii), waha się od 80 tys. do 1,3 mln złotych. Format przekazanych danych nie pozwala jednak jednoznacznie ustalić ani liczby pacjentów objętych leczeniem, ani średnich kosztów terapii.

Dane z KRN mówią o ponad 8 tysiącach zachorowań rocznie na nowotwory określone kodami: C16, C17, C48 i C73. Należy jednak mieć na uwadze, że dane te dotyczą całych grup nowotworów o określonej lokalizacji, w dowolnym stadium. W związku z powyższym oszacowana liczba osób jest znacząco zawyżona w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Na podstawie powyższych niepewnych informacji nie było możliwe oszacowanie wpływu na budżet płatnika utrzymania refundacji sorafenibu w zakresie kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2; C16.1; C48.8 i C73. w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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

Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST oraz raka tarczycy zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem. Natomiast, w raku tarczycy rekomendowany jest w leczeniu nieresekcyjnych postaci nowotworów.

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

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73 Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013, AOTM- DS-431-26/27-2013, grudzień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.