



Rekomendacja nr 185/2013

z dnia 30 grudnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu  
świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu  
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8;  
C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu  
chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

#### Uzasadnienie

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem oraz do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

Dostępne dane naukowe, są umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują one na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (*National Comprehensive Cancer Network 2013*, Polska Unia Onkologii 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w trzecim rzucie leczenia nowotworów GIST.

Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończone badanie *DECISION*. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - *Food and Drug Administration*) do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.



## Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

## Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku Ministra Zdrowia dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi: żołądka (ICD-10: C16.1, 16.8, 16.9), jelita cienkiego (ICD-10: C17.0, C17.2, C17.9), przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48, C48.0, C48.2, C48.8) oraz 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 (średni 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 25% 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 (Krajowy Rejestr Nowotworów 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. rokiem życia. 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 węzły chłonne szyjne. W około 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 <sup>131</sup>I dotyczy chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej. Leczenie rozsiewu raków z wykorzystaniem <sup>131</sup>I 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 <sup>131</sup>I, 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 stanowi rozwój raka niezróżnicowanego, który wiąże się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego 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 C22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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

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

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

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

Do analizy włączono 2 badania pierwotne:

- 1 badanie RCT III fazy, kontrolowane placebo, dotyczące zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), 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).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *DECISION* był czas przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression-free survival*), który okazał się istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 miesiąca vs 5,8 miesiąca; HR 0,58, 95% CI 0,45-0,75;  $p < 0.0001$ ). Mediana całkowitego przeżycia (OS – ang. *overall survival*) nie została osiągnięta. W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla współczynnika odpowiedzi (RR=CR+PR, gdzie CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)), jak i współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD, gdzie SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)), 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 jakość życia uwarunkowaną zdrowiem (HRQoL), na korzyść placebo.

W badaniu *Park 2012*, w zakresie pierwszorzędowego 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 miesiący; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych, a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,9 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego zaś 9,7 miesiąca.

### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu *DECISION*, 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 (AE) 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*, 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 Agencji ds. Żywności i Leków w USA (FDA - *Food and Drug Administration*), odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Zgodnie z ChPL Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi 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, łysienie, zespół, dłoniowo podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

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

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

Dane z Krajowego Rejestru nowotworów mówią o 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.

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

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

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

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13) w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport skrócony nr: AOTM- DS-431-26/27-2013. Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013. Sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73