



## Rekomendacja nr 96/2014

z dnia 28 marca 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8. Właściwe wydaje się ograniczenie zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – ang. *gastrointestinal stromal tumors*), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sorafenib we wnioskowanym rozpoznaniu, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dostępne dane naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na przydatność wnioskowanej substancji w terapii nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia terapii przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie sorafenibu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C16 (nowotwory złośliwe żołądka); C17.8 (nowotwory złośliwe jelita cienkiego, zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego).

#### Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku Ministra Zdrowia dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16) oraz nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.8). Na



podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*).

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest zarejestrowany 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- $\beta$ ).

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)”.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

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

### **Skuteczność kliniczna**

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 1 badanie pierwotne prospektywne II fazy, jednoramienne, dotyczące zaawansowanych GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem (Park 2012).

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD, gdzie: DCR – współczynnik kontroli choroby; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 miesięcy; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych, a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) wyniosła 4,9 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) zaś 9,7 miesięcy.

### **Skuteczność praktyczna**

Odnaleziono 3 badania retrospektywne dotyczące stosowania sorafenibu w populacji pacjentów z GIST, po niepowodzeniu terapią standardową.

Badanie Montemurro 2013 objęło 124 pacjentów z 13 ośrodków w Europie i USA, w tym również z Polski, u których sorafenib stanowił trzecią lub czwartą linię leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem, sunitynibem i czasami także nilotynibem. Najczęściej stwierdzano lokalizację pierwotną w jelicie cienkim (37%) i żołądku (28%). Chorobę miejscową stwierdzano u 45,9%, zaawansowaną u 12,9%, a przerzutową u 41,9% chorych. Mutacja w eksonie 11 KIT występowała u 26,6% chorych, w eksonie 9 KIT u 12,1%, PDGFR $\alpha$  1%, inne 9,7%. U 11,3% chorych nie stwierdzono mutacji KIT/PDGFR $\alpha$ , przy czym u 39,5% dane o statusie mutacji były niedostępne.

Mediana czasu leczenia sorafenibem wyniosła 4,5 miesiąca, przy czym u 26% chorych czas leczenia wyniósł powyżej 6 miesięcy, a u 15% powyżej 12 miesięcy.

Spośród 117 pacjentów włączonych ostatecznie do analizy wyników, częściową odpowiedź stwierdzano u 10% chorych, a stabilizację choroby u 57%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 6,4 miesiąca, a czasu przeżycia całkowitego (OS) 13,5 miesiąca. Nie stwierdzono różnic PFS i OS pomiędzy zastosowaniem sorafenibu w III i IV linii leczenia. Wykazano związek czasu do progresji z odpowiedzią na leczenie sorafenibem, stanem ogólnym, korzyścią kliniczną z wcześniejszej terapii imatynibem. Działania niepożądane (zazwyczaj w stopniu 1 i 2) odnotowano u 56% chorych, w tym u 38% wystąpiła toksyczność skórna. U 5% chorych stwierdzono zespół ręka stopa (HFS) w stopniu trzecim. Terapię przerwano z powodu działań niepożądanych u 4% chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z toksycznością leczenia.

W pracy Italiano 2012 oceniano w GIST opornym na terapię imatynibem i sunitynibem zastosowanie sorafenibu, nilotynibu, monoterapii imatynibem, innych leków stosowanych samodzielnie lub w skojarzeniu z imatynibem oraz leczenia objawowego (BSC). Do badania włączono 223 chorych, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej dwóch linii leczenia. U połowy pacjentów zmiana pierwotna była zlokalizowana w jelicie cienkim, u 37,5% w żołądku. U 77% pacjentów stwierdzano przerzuty do wątroby. Mutacje w eksonie 11 KIT zlokalizowano u 46%, u 10% w eksonie 9.

W trzeciej linii leczenia 30% biorących udział w badaniu otrzymywało nilotynib, 25% sorafenib, 18% imatynib, 8% BSC.

Korzyść kliniczną (CBR = CR+PR+SD) obserwowano u 42% leczonych sorafenibem, 35% - nilotynibem, 25% - imatynibem i u 11% leczonych objawowo, przy czym odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 19% w grupie otrzymującej sorafenib i 0% - nilotynib, a różnica ta była istotna statystycznie ( $p=0,0003$ ). Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła dla sorafenibu, nilotynibu, imatinibu i leczenia objawowego odpowiednio 4,9, 4,1, 2,9 oraz 2,1 a przeżycia całkowitego (OS) 10,7, 11,8, 7,5 i 2,4 miesiąca. W porównaniu z leczeniem objawowym zastosowanie sorafenibu wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu do progresji choroby (HR 0,3; 95% CI 0,1-0,7;  $p=0,005$ ) i całkowitego czasu przeżycia (HR 0,1; 95% CI 0,04-0,7;  $p<0,0001$ ). Zaobserwowano wpływ stanu ogólnego, poziomu albumin i hemoglobiny oraz mutacji KIT i PDGFRA na PFS, a stanu ogólnego i poziomu albumin na OS. Największą aktywność sorafenibu odnotowano w grupie chorych, u których nie stwierdzono mutacji w genie KIT i PDGFR (WT – *wild-type*).

W czwartej linii leczenia korzyść kliniczną z terapii sorafenibem odniosło 50% chorych w porównaniu do 28% w przypadku imatynibu, 25% - nilotynibu, czy 15% - BSC. Mediana PFS wyniosła 7,5 miesiąca, a mediana OS 11,5 miesiąca, obydwie były najdłuższymi spośród porównywanych terapii.

W badaniu Kafeli 2012 analizowano wyniki leczenia sorafenibem 25 pacjentów z GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej, w III (48%)/IV (52%) linii leczenia. Najczęstszą pierwotną lokalizacją nowotworu było jelito cienkie (64%) i żołądek (20%). 68% charakteryzowało się chorobą przerzutową, z czego 64,7% umiejscowiona była w wątrobie. 84% pacjentów przyjmowało wcześniej imatynib powyżej 6 miesięcy. 76% pacjentów zostało zaklasyfikowanych do wysokiego ryzyka, 24% - do umiarkowanego.

Korzyść kliniczną (CBR = CR+PR+SD) zaobserwowano u 40% pacjentów przyjmujących sorafenib (16% PR i 24% SD), u 60% doszło do progresji choroby. Mediana PFS i OS osiągnęła, odpowiednio, 7,2 miesiące oraz 15,2 miesiące. Na długość PFS i OS istotny wpływ miały: długość stosowania imatynibu oraz odpowiedź na sorafenib. Działania niepożądane wystąpiły u 72% pacjentów, miały jednak w większości charakter łagodny do umiarkowanego i dawały się opanować redukcją dawki lub leczeniem wspomagającym. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych.

## Bezpieczeństwo stosowania

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

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym Food and Drug Administration, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Zgodnie z ChPL Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu

oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, łysienie, zespół, dłoniowo-podeszwy, 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.

Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badanie II fazy, przedstawiono koszty i konsekwencje terapii sorafenibem. Koszty świadczenia przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i pacjenta, ze względu na brak dopłaty pacjenta do leków stosowanych w chemioterapii niestandardowej. Efekty terapii przedstawiono zgodnie z danymi z publikacji badania, z okresu obserwacji tego badania. Koszty przedstawiono w ujęciu miesięcznym, rocznym oraz okresie stanowiącym medianę trwania leczenia w badaniu Park 2012. Uwzględnione koszty objęły jedynie koszty leków. Koszty podania zostały pominięte ze względu na doustne podanie sorafenibu. Z uwagi na ograniczenia czasowe pominięto także koszty monitorowania, leczenia działań niepożądanych, co stanowi dodatkowe ograniczenie analizy.

Z zestawienia kosztów terapii sorafenibem wynika, iż mogą się one różnić niemal dwukrotnie w zależności od przyjętego kosztu za mg substancji czynnej: zgodnie z wysokością limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia lub z rzeczywistymi kosztami refundacji, uwzględniającymi instrumenty podziału ryzyka. Koszt miesięcznej terapii sorafenibem waha się więc od 9,7 tys. do 17,6 tys. PLN, rocznej: od 117,9 tys. do 214,3 tys. PLN, a w okresie równym medianie czasu trwania w badaniu Park 2012, tj. 5,7 mies.: od 55,2 tys. do 100,4 tys. PLN.

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

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie wysokości limitu z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego wykazów leków refundowanych i czas trwania terapii za badaniem Park 2012, tj. 5,7 miesięcy, roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 2 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 3 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 5 mln PLN.

Przyjmując koszty terapii sorafenibem oszacowane na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia o wielkości i kosztach refundacji sorafenibu w okresie 01-11.2013 r., roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie 20 pacjentów mogą wynieść: 1,1 mln PLN, w przypadku 30 pacjentów: 1,7 mln PLN, a w przypadku 50 pacjentów: 2,8 mln PLN.

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

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST.

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-01-2014. „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8. Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.