

Rekomendacja nr 79/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 15 października 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją
Nexavar (Sorafenib) tabl. powl., 200 mg 112 tabl.,
kod EAN 5909990588169
w ramach programu lekowego: leczenie raka
wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) tabl. powl., 200 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169 w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), **uważając za zasadne** finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w leczeniu populacji pacjentów chorych na raka wątrobowokomórkowego w ramach modyfikowanego programu lekowego, rozpoznanego na podstawie klasyfikacji barcelońskiej oraz chorych z przerzutami poza wątrobę.

Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Llovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.

Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka). Do badania SHARP (Llovet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których dokonano rozpoznania na innej drodze niż histopatologiczna.

Wobec powyższego, zasadnym w ocenie Prezesa będzie dalsze finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) tabl. powl., 200 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169

w ramach istniejącego programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0) pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (Sorafenib) tabl. powl., 20 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169 w ramach zmienionego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0) Proponowana przez wnioskodawcę cena [REDACTED]

Preparat Nexavar był już przedmiotem prac Agencji. W 2010 r. Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowisko nr 50/14/2010 w sprawie finansowania sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Rak komórek wątroby (ICD-10 C.22.0, rak wątrobowokomórkowy, RW) stanowi 80-85% wszystkich stwierdzanych przypadków złośliwych nowotworów pierwotnych wątroby u dorosłych. Za czynniki etiologiczne wywołujące ten typ nowotworu uważa się zakażenie -HBV lub HCV (w Europie odpowiednio: 10-15% i 60-70% wszystkich przypadków nowotworów), a także inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym, tj. środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) oraz palenie tytoniu. Do czynników ryzyka rozwoju RW zalicza się także: marskość wątroby z innych przyczyn niż ww., wrodzone choroby metaboliczne (niedobór α 1-antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzycę.

Według danych Polskiej Unii Onkologii (PUO, 2009), okres latencji pomiędzy ekspozycją na działanie -HBV lub HCV a powstaniem nowotworu wynosi 30-50 lat (lub mniej w wyniku przewlekłego nadużywania alkoholu). Wzrost RW jest stosunkowo powolny. Sekwencja przemiany od guzka regeneracyjnego w marskość przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele miesięcy, a wzrost zmiany niewykrywalnej w badaniach obrazowych do ogniska o średnicy około 2 cm trwa 4-12 miesięcy.

RW jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (> 1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność na ten nowotwór jest około 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5/100 000/rok). Przeżycie chorych z rozpoznaniem RW postawionym w fazie objawowej i stadium uniemożliwiającym wycięcie zwykle wynosi kilka miesięcy. Roczna umieralność z powodu tego typu nowotworu jest zbliżona do współczynnika zachorowalności.

RW występuje z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej około 30/100 000 mężczyzn i około 13/100 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii odpowiednio około 2-5/100 000. Współczynnik śmiertelności wynosi 97%.

Na podstawie szacowanej liczby zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV) w Polsce oraz zachorowalności na RW w podobnych populacjach europejskich ocenia się, że nowotwór ten występuje u 2-3 000 chorych rocznie (wskaźnik zachorowalności – około 5/100 000 z przewagą mężczyzn).

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 C.22.0 wyniosła 1 277 osób w 2010 r., 1 388 w 2011 r. oraz 957 w pierwszej połowie 2012 r.

Opis wnioskowanego świadczenia

Sorafenib (ATC: L01XE05 leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej), substancja czynna produktu Nexavar, jest inhibitorem wielu kinaz, w tym kinaz serynowo-treoninowych oraz kinaz tyrozynowych. Substancja wykazuje zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* działanie przeciwproliferacyjne i przeciwingiogenne, hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych z towarzyszącym

zmniejszeniem angiogenezy nowotworowej poprzez hamowanie aktywności docelowych enzymów i(lub) czynników zlokalizowanych w komórkach guza oraz w unaczynieniu guza.

Sorafenib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w drodze procedury centralnej w dniu 19 lipca 2006 r. we wskazaniu terapia zaawansowanego raka nerki, a w październiku 2007 roku w terapii raka wątrobowokomórkowego.

Wniosek dotyczy objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej w ramach zmienionego programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). Główną zmianą w proponowanym projekcie w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji o pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Do aktualnie finansowanego programu lekowego nie są kwalifikowane osoby z obecnością przerzutów poza wątrobę na podstawie kryterium kwalifikacji („nieobecność przerzutów poza wątrobą”) i kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu („obecność przerzutów poza wątrobą”).

W kryteriach kwalifikacji i kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu zmieniono także metodę rozpoznawania RW z histologicznego lub cytologicznego, na potwierdzenie według kryteriów barcelońskich. Klasyfikacja barcelońska *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu na podstawie m.in. stanu sprawności wg WHO oraz liczby i wielkości guzów. Ponadto w ocenianym projekcie programu lekowego, w badaniach przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem, obok tomografii komputerowej jamy brzusznej dodano możliwość zastosowania magnetycznego rezonansu jamy brzusznej, a w badaniach przy monitorowaniu leczenia do RTG klatki piersiowej możliwość wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej.

Alternatywna technologia medyczna

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że w zaawansowanym RW oprócz sorafenibu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz chemioterapię (najczęściej dokсорubicynę),

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny, do którego włączono jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne III fazy SHARP, porównujące sorafenib (SOR) z placebo (PLC) w populacji pacjentów z zaawansowanym RW, którzy nie kwalifikowali się do leczenia miejscowego lub mieli progresję po leczeniu chirurgicznym lub miejscowo-regionalnym. Badanie przerwano wcześniej niż planowano.

W przedmiotowym badaniu, w populacji pacjentów z zaawansowanym RW wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SOR vs PLC odnośnie:

- zmniejszenia ryzyka śmiertelności po 6 miesiącach (RR=0,81 [95% CI: 0,70; 0,95]),
- zwiększenia OS (całkowitego przeżycia) po 12 miesiącach (RR=1,34 [95% CI: 1,09; 1,64]),
- zwiększenia PFS (przeżycia wolnego od progresji) po 4 miesiącach (RR=1,48 [95% CI: 1,26; 1,73]),
- dobrej kontroli choroby (RR=1,35 [95% CI: 1,09; 1,66]),
- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (HR=0,69 [95% CI: 0,55; 0,87]),
- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego dostosowanego do czynników prognostycznych (HR=0,73 [95% CI: 0,58; 0,92]),
- wydłużenia czasu do progresji radiologicznej (HR=0,58 [95% CI: 0,45; 0,74]),

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do:

- czasu do progresji objawowej (HR= 1,08 [95% CI: 0,88; 1,31]),
- PR (częściowej odpowiedzi na leczenie) po 12 miesiącach (RR= 3,55 [95% CI: 0,74; 16,93]),
- stabilizacji choroby po 12 miesiącach (RR=1,05 [95% CI: 0,94; 1,17]).

W żadnej z grup nie zaobserwowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Wyniki analizy *post hoc* badania SHARP wskazują, że dla subpopulacji pacjentów z rozsiewem choroby (główna populacja, o którą wnioskodawca chce rozszerzyć dotychczasowy program lekowy) sugerują, że leczenie SOR vs PLC wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa kontrolę choroby oraz nie wpływa w znaczący sposób na czas całkowitego przeżycia. Wpływ leczenia sorafenibem na przeżycie chorych z rozsiewem poza wątrobę (węzły chłonne lub płuca) był w badaniu wyraźnie mniejszy, niż w podgrupie bez rozsiewu poza wątrobę (RR 0,85 [95% CI 0,64; 1,15] vs. 0,55 [95% CI 0,39; 0,77]).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), zawiera informacje o środkach ostrożności związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Nexavar dotyczących możliwości wystąpienia: toksyczności dermatologicznej, nadciśnienia tętniczego, krwotoku, niedokrwienia mięśnia sercowego i (lub) zawału, wydłużenia odcinka QT, perforacji przewodu pokarmowego, niewydolności wątroby, powikłań gojenia się ran, stosowania preparatu u osób w podeszłym wieku.

Cytowane badanie SHARP uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej, włączone do analizy bezpieczeństwa wykazało, iż w populacji pacjentów z zaawansowanym RW, przyjmującej SOR wykazano istotnie statystycznie: większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku, powodujących zaprzestanie leczenia, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych: łysienia, suchości skóry, innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych, niedożywienia i utraty łaknienia, bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia, zmiany głosu, nadciśnienia w jakimkolwiek stopniu oraz utraty wagi, zespołu ręka-stopa, biegunki w jakimkolwiek stopniu toksyczności oraz 3 stopniu toksyczności, a także nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (hipofosfatemii w 3 stopniu toksyczności i trombocytopenii 3 lub 4 stopnia). W grupie przyjmującej SOR wykazano także znamienne statystycznie mniejszą częstość występowania zgonu niezwiązanego z progresją choroby (w okresie 30 dni od ostatniej dawki leku).

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnoszących się do: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania z badania z powodu radiologicznej lub objawowej progresji, jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych wątrobowo-żółciowych, ciężkich epizodów krwotocznych, ciężkich krwawień żyłaków, ciężkich niewydolności nerek, ciężkich zawałów lub niedokrwienia serca, niewydolności wątroby, wodobrzusza, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych: świądu, wysypki, nudności, wymiotów, dysfunkcji wątroby w jakimkolwiek stopniu i 3 stopniu toksyczności; innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych, niedożywienia i utraty łaknienia, nadciśnienia, bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia w 3 i 4 stopniu toksyczności oraz krwawienia w jakimkolwiek stopniu, 3 i 4 stopniu toksyczności.

W 2 metaanalizach (Shutz 2011, Choueiri 2010) wykazano, że leczenie SOR związane jest ze zwiększeniem ryzyka niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz hematologicznych (neutropenii, trombocytopenii, limfopenii), z wyjątkiem anemii, której ryzyko się zmniejszało.

Wyniki badań o niższej wiarygodności są zgodne z ChPL dla leku Nexavar, wskazując, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu SOR są zdarzenia związane z układem pokarmowym i skórą. W badaniach tych, po podaniu SOR raportowano także pojedyncze przypadki zgonów w wyniku krwotoku śródczaszkowego oraz krwotoku przewodu pokarmowego.

W związku z raportowanymi zdarzeniami i działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu sorafenibem, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dokonała aktualizacji dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexavar w następującym zakresie:

- w oparciu o wyniki nowych badań klinicznych, zastoinową niewydolność serca przeniesiono do powszechnych działań niepożądanych, a zespół Stevensa-Johnsona, nadczynność tarczycy, chorobę tkanki śródmiąższowej płuc dodano do działań niepożądanych o mniejszej częstotliwości występowania;
- dodano nowe postmarketingowe działania niepożądane takie jak: obrzęk naczynioruchowy oraz zapalenie wątroby związane z leczeniem;
- rozszerzono postmarketingowe działania niepożądane o toksyczną nekrolizę naskórka i zespół Stevens-Johnsona, do częstych (od 1 do <10%) działań niepożądanych dodano: zastoinową niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał, do nieczęstych (od 0,1 do <1%): kryzys nadciśnieniowy i do rzadkich: wydłużenie QT. Ponadto zmieniono zapis szczególnych środków ostrożności, który dotyczył obserwowanego wzrostu śmiertelności u pacjentów przyjmujących sorafenib w skojarzeniu z karboplatiną/paklitaksellem i gemcytabiną/cisplatiną w dawkach zalecanych w leczeniu raka płaskonabłonkowego płuc.

Do działań niepożądanych włączono hipokalcemię w oparciu o wyniki nowych badań klinicznych oraz obrzęk naczynioruchowy, reakcję anafilaktyczną oraz rabdomiolizę. Część dotyczącą ostrzeżeń i środków ostrożności zaktualizowano o raportowanie ciężkich toksyczności dermatologicznych, w tym zespół Stevens-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, które mogą stanowić zagrożenie życia. Ponadto poinformowano o występowaniu zespołu dłoniowo-podeszwowego i wysypki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie niniejszego produktu leczniczego na dotychczasowych zasadach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena kosztów stosowania sorafenibu (Nexavar) w leczeniu RW, w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia rozumianego, jako BSC.

Wykonano analizę kosztów-efektywności i analizę kosztów-konsekwencji. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy kosztów-użyteczności, z uwagi na brak danych dotyczących użyteczności. W analizie ekonomicznej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną NFZ i pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym (14 lat). Uwzględniono wyniki kliniczne z badania SHARP dla populacji pacjentów z zaawansowanym RW oraz bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszty: leków (sorafenibu i innych stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych), monitorowania pacjenta i opieki standardowej oraz hospitalizacji i opieki paliatywnej. Model ekonomiczny wnioskodawcy jest zgodny z założeniami odnalezionych analiz ekonomicznych, z wyjątkiem brytyjskiego raportu (Connock 2009), w którym wykonano analizę kosztów użyteczności (użyteczność stanów zdrowia oszacowano na podstawie kwestionariusza dotyczącego jakości życia). Zużycie zasobów określono na podstawie badania kwestionariuszowego (populacja pacjentów w ankiecie nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia do aktualnego i proponowanego programu lekowego).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia sorafenibem w porównaniu z BSC nie jest kosztowo efektywna z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w wariancie z RSS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przeliczeniu na jednego pacjenta przy zastąpieniu terapii BSC terapią SOR

z perspektywy NFZ+pacjent. W wariantcie [REDAKTOWANO] współczynnik ICER wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym [REDAKTOWANO] cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDAKTOWANO] natomiast z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANO] (zakładając marżę hurtową na [REDAKTOWANO]).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W ocenie Prezesa Agencji, brak jest jednoznacznego, refundowanego komparatora, do którego można odnieść ocenianą technologię.

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że w zaawansowanym RW oprócz sorafenibu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz chemioterapię. Wnioskodawca wskazał, że w literaturze medycznej opisywane są następujące schematy chemioterapii: monoterapia 5-fluorouracylem, doksorubicyna, DSF (doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna), PIAF (cisplatyna, interferon- α -2b, doksorubicyna, 5-fluorouracyl). Wytyczne kliniczne w zaawansowanym RW, także z przerzutami zalecają stosowanie obok sorafenibu, BSC lub włączenie pacjenta do badania klinicznego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Populację docelową dla terapii sorafenibem stanowili pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria włączenia/wykluczenia do projektu programu lekowego (poszerzonego głównie o pacjentów z przerzutami poza wątrobę).

W analizie uwzględniono kategorie kosztowe takie jak: koszt sorafenibu, koszty opcjonalnych schematów postępowania, które będą wypierane przez sorafenib, koszt diagnostyki (w momencie włączania pacjentów do programu lekowego oraz dodatkowych procedur wykonywanych w momencie wystąpienia progresji i koszty leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji (opieka poradni specjalistycznej, leczenie w hospicjum domowym lub stacjonarnym).

Przyjęta przez wnioskodawcę cała populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wynosi odpowiednio w 2013 r. 414 osób, w 2014 396 oraz w 2015 r. 377. Należy jednak zaznaczyć, iż ww. populację docelową ograniczono do pacjentów powyżej 15 roku życia, co nie wynika z treści programu lekowego ani z ChPL -Nexavar.

Wnioskodawca uwzględnił w analizie scenariusz aktualny, w którym w kolejnych latach będzie obowiązywał program lekowy w obecnej postaci (obecny kształt kryteriów włączenia/wykluczenia) oraz prognozowany, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o modyfikacji kryteriów włączenia do programu lekowego leczenia RW. Ze względu na charakter zlecenia dotyczącego oceny poszerzonego programu lekowego zdecydowano się na przedstawienie jedynie wyników dotyczących scenariusza prognozowanego.

W scenariuszu prognozowanym, w wariantcie podstawowym założono, że populacja będzie się kształtowała następująco: 261 osób w r. 2013, 250 osób w r. 2014 oraz 238 osób w r. 2015. Łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ), z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio: [REDAKTOWANO]

Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy [redacted] natomiast łączny koszt stosowania sorafenibu (uwzględniając koszt terapii, koszt diagnostyki i leczenia po progresji) kształtować się będzie na poziomie [redacted]

W wariantcie podstawowym [redacted]: 2013, 2014 i 2015 wydatki wyniosą odpowiednio: [redacted]. Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy [redacted]

kształtować się będzie na poziomie: [redacted]

z czego koszt sorafenibu wyniesie: [redacted]

Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wariantcie podstawowym wzrosną w kolejnych latach analizy odpowiednio o: [redacted] natomiast koszt terapii sorafenibem (bez uwzględnienia kosztów diagnostyki i leczenia po progresji) [redacted] odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ w wariantcie podstawowym [redacted] wzrosną w kolejnych latach analizy [redacted], natomiast koszt terapii sorafenibem [redacted] odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Według obliczeń Agencji, podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania sorafenibu zgodnie z projektem ocenianego programu lekowego, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Łączne wydatki inkrementalne w wariantcie podstawowym [redacted] dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015: [redacted].

[redacted], wydatki płatnika publicznego w kolejnych latach opiewają odpowiednio na: [redacted]

Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet z [redacted]

Przy zastosowaniu wartości minimalnych inkrementalne koszty [redacted]

Koszty inkrementalne leczenia pacjentów ze stopniem niewydolności wątroby A w skali Child-Pugh (przy zastosowaniu wartości maksymalnych) [redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej (AR)

Wnioskodawca zaproponował rozwiązania racjonalizacyjne, które mają pozwolić na zrównoważenie kosztów refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet. Wnioskodawca proponuje pełne wykorzystanie środków przyznanych na realizację programu leczenia RW, które według dostępnych danych, w drugiej połowie 2011 r. zostały wykorzystane w 13,5%, a w pierwszej połowie 2012 r. [redacted] założonego planu rzeczowo-finansowego. Wielkość uwolnionych środków wyniosłaby [redacted] a całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted]

Pozostały niedobór środków [redacted]

wnioskodawca proponuje pokryć z utrzymania kontraktów NFZ na dotychczasowym poziomie, co według wnioskodawcy pozwoli na finansowanie przedmiotowego programu lekowego w jego proponowanej formie w kolejnych latach funkcjonowania programu. Wnioskodawca nie przedstawił jednak żadnych wyliczeń związanych z powyższym twierdzeniem. Zaproponowane rozwiązanie nie odnosi się bezpośrednio do horyzontu analizy (2013-2015 rok), lecz jest zabiegiem jednorazowym. Wydaje się, że takie rozwiązanie nie spełnia założeń analizy racjonalizacyjnej. Środki przeznaczone na realizację programu leczenia RW były już uwzględnione w budżecie płatnika publicznego, a propozycja wnioskodawcy nie uwalnia nowych środków, lecz wskazuje na pełne wykorzystanie środków przeznaczonych na funkcjonowanie obecnego programu. W opinii Agencji, wnioskodawca nie przedstawia rozwiązań, które są w stanie pokryć całkowite koszty inkrementalne związane z pozytywnym rozpatrzeniem wniosku. Dodatkowo analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie pokrywa się z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet. W 3-letnim horyzoncie czasowym (zgodnym z horyzontem przyjętym dla analizy wpływu na budżet) niepokryte zostaną środki w wysokości

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej zalecających stosowanie sorafenibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym RW (w tym z przerzutami), gdy nie można zastosować leczenia miejscowego lub gdy jest ono nieskuteczne.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011, 2009) wskazują, iż sorafenib stanowi nową możliwość leczenia chemioterapeutycznego. W randomizowanym badaniu klinicznym uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia chorych w porównaniu z placebo (10,7 vs. 7,9 miesiąca), co było podstawą do rejestracji sorafenibu w paliatywnym leczeniu RW. Należy podkreślić, że chorzy w cytowanym badaniu byli starannie kwalifikowani do leczenia (m.in. na podstawie prognostycznej klasyfikacji według Childa–Pugha).

Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH 2008), zaleca stosowanie sorafenibu u chorych z zaawansowanym RW, z naciekiem naczyń i rozsiewem (stopień: C wg klasyfikacji barcelońskiej).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012) zaleca stosowanie sorafenibu w leczeniu pacjentów z RW nieoperacyjnym lub przerzutami, ze stopniem A lub B w skali Child-Pugh.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2011). Leczenie SOR jest zalecane w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji, w przypadku zachowania funkcji wątroby.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC 2012 zaleca sorafenib jako standardową terapię systemową, dla pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, w stadium C skali barcelońskiej lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoregionalnych.

European Society for Medical Oncology (ESMO 2010) SOR jest zalecany jako terapia pierwszej linii dla pacjentów z RW z oceną C w skali barcelońskiej.

Dodatkowo odnaleziono informację z *Prescrire International* (2009, 2008) o tym że sorafenib istotnie statystycznie wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu do placebo, ale jego stosowanie wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych. Technologię określono jako „oferującą korzyść”.

Odnaleziono także 3 rekomendacje nie zalecające finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar w leczeniu pacjentów z RW z powodu wysokich kosztów związanych z uzyskaniem niedużej korzyści klinicznej oraz 2 rekomendacje (francuska, australijska) zalecające finansowanie niniejszej technologii medycznej w związku z wykazaną korzyścią kliniczną (niewielką) i brakiem innych opcji terapeutycznych. W jednej z nich (australijskiej) leczenie SOR ograniczono do stosowania u populacji pacjentów, którym lek może przynieść największą korzyść kliniczną.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Wielka Brytania, 2010) nie rekomenduje SOR w leczeniu pacjentów z RW, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub terapii miejscowej.

Pacjenci aktualnie leczeni SOR w przedmiotowym wskazaniu powinni mieć możliwość dokończenia takiego leczenia. Jako uzasadnianie przyjęto SOR vs BSC nie jest technologią kosztowo efektywną. *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkocja, 2010, 2008). SOR nie jest rekomendowany do leczenia pacjentów z RW w obrębie szkockiego NHS. Uzasadnienie: W 1 badaniu obejmującym pacjentów z zaawansowanym RW, leczenie SOR było skuteczniejsze niż w przypadku PLC pod względem przeżycia całkowitego, ale nie czasu do progresji objawowej. Producent nie przedstawił przekonującej analizy ekonomicznej, a uzyskane koszty leczenia w stosunku do korzyści klinicznej nie zostały zaakceptowane przez SMC.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia, 2009)- SOR nie jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych w leczeniu RW. Leczenie uznano za drogie przy niewielkiej korzyści klinicznej.

Haute Autorite de Sante (HAS, Francja, 2008)- SOR jest rekomendowany do wpisania na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz listę leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu szpitalnym i innych publicznych instytucjach zgodnie z ChPL.

SOR przynosi (niewielką) korzyść pacjentom z dobrym rokowaniem i stanem wątroby A według Child-Pugh chorym, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego lub nie odpowiadają na ww. leczenie.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia, 2008) rekomenduje finansowanie SOR z ograniczeniem do pacjentów z zaawansowanym RW (stopień C według BCLC) ze stopniem sprawności ≥ 2 według WHO i klasą A według Child-Pugh. Uznano, że SOR nie będzie wydawany w leczeniu adjuwantowym po resekcji, ablacji lub chemoembolizacji oraz podtrzymującym po progresji choroby. Współczynnik kosztów efektywności dla SOR vs PLC był wysoki, ale uznano go za akceptowalny w sytuacji, gdy brak jest innych opcji terapeutycznych.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 79/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Nexavar (Sorafenib) tabl. powł., 20 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169 w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15386-9/JS/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 89/2012 z dnia 15 października 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), EAN: 5909990805594, we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0).
2. AOTM-OT-4351-16/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.