



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Nexavar (sorafenib)  
w ramach programu lekowego: leczenie raka  
wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-16/2012

Data ukończenia: 04 października 2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Dział Raportów i Oceny Raportów (DRiOR) – koordynacja i nadzór merytoryczny, ocena analizy klinicznej, ocena analizy ekonomicznej, inne prace.
2. ██████████, OT, DRiOR – przegląd rekomendacji, ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, ocena analizy racjonalizacyjnej, inne prace.
3. ██████████, OT, DRiOR – przeszukiwanie baz danych, pozyskanie pełnotekstowych publikacji.

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 13.09.2012 r.*	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 14.09.2012 r.*	TAK	TAK
██████████	TAK – 19.09.2012 r.*	NIE	TAK

\*data wpłynięcia oryginału opinii do AOTM.

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>5-FU</b> – Schemat chemioterapii oparty o 5-fluorouracyl
<b>AASLD</b> – ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
<b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna
<b>AFP</b> – ang. <i>Alfafetoprotein</i> (Alfafetoproteina)
<b>AKL</b> – Analiza Kliniczna
<b>ALAT</b> – Aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b> – Analiza Racjonalizacyjna
<b>ASCO</b> – ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>AspAT</b> – Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b> – Analiza Weryfikacyjna AOTM
<b>BCLC</b> – ang. <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> (Klasyfikacja barcelońska)
<b>BIA</b> – ang. <i>Budget Impact Analysis</i> (Analiza wpływu na budżet)
<b>BSC</b> – ang. <i>Best Supportive Care</i> (najlepsze leczenie wspomagające)
<b>CEAR</b> – ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b> – ang. <i>Complete Response</i> (Odpowiedź całkowita na leczenie)
<b>D</b> – Schemat chemioterapii oparty o doksorubicynę
<b>DCF</b> – Schemat chemioterapii oparty o doksorubicynę, cisplatynę i fluorouracyl
<b>DRiOR</b> – Dział Raportów i Oceny Raportów
<b>EASL</b> – ang. <i>European Association for the Study of Liver</i>
<b>EFTA</b> – ang. <i>European Free Trade Association</i>
<b>EKG</b> – Elektrokardiografia
<b>EMA</b> – ang. <i>European Medicines Agency</i> (Europejska Agencja Leków)
<b>EORTC</b> – ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>ESMO</b> – ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FDA</b> – ang. <i>Food and Drug Administration</i>
<b>FHSI-8</b> – Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>GUS</b> – Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b> – fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HBS</b> – Antygen HBs
<b>HBV</b> – zapalenia wątroby typu B
<b>HCV</b> – zapalenia wątroby typu C
<b>HR</b> – ang. <i>hazard ratio</i> (ryzyko względne)
<b>INAHTA</b> – ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>INR</b> – ang. <i>International Normalized Ratio</i> (Międzynarodowy współczynnik znormalizowany)
<b>ITT</b> – ang. <i>intention-to-treat</i>
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b> – Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MHRA</b> – ang. <i>The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
<b>MZ</b> – Minister Zdrowia
<b>NCCN</b> – ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI-CTC</b> – ang. <i>National Cancer Institut-Common Toxicity Criteria</i>
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b> – ang. <i>National Health Service for Scotland</i>
<b>NICE</b> – ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNT</b> – ang. <i>Number Needed-To-Treat</i> (Liczba pacjentów niezbędna do wyleczenia)
<b>OR</b> – ang. <i>Odds Ratio</i> (Iloraz szans)
<b>OS</b> – ang. <i>Overall Survival</i> (Przeżycie całkowite)
<b>OT</b> – Wydział Oceny Technologii Medycznych
<b>PBAC</b> – ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PD</b> – ang. <i>Progressive Disease</i> (Progresja chorób)
<b>PEI</b> – ang. <i>Percutaneous ethanol injection</i> (ablacja etanolem)
<b>PFS</b> – ang. <i>Progression Free Survival</i> (Przeżycie wolne od progresji)
<b>PL</b> – program lekowy
<b>PLC</b> - placebo
<b>PR</b> – ang. <i>Partial Response</i> (Częściowa odpowiedź na leczenie)
<b>PTAC</b> – ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PUO</b> – Polska Unia Onkologii
<b>RCT</b> – ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> (Randomizowane badanie kontrolowane)
<b>RECIST</b> – ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (Kryteria oceny odpowiedzi nowotworów)

**RFA** – ang. *radiofrequency ablation* (ablacja falami radiowymi)

**RN** – Rak nerkowokomórkowy

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – ang. *Relative Risk* (Ryzyko względne)

**RSS** – ang. *Risk Sharing Scheme* (Porozumienie podziału ryzyka)

**RTG** – technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie

**RW** – Rak wątrobowokomórkowy

**SD** – ang. *standard deviation* (Odchylenie standardowe)

**SMC** – ang. *Scottish Medicines Consortium*

**SOR** – sorafen b

**SUN** – Sunitynib

**TACE** – ang. *Transarterial chemoembolization* (chemoembolizacja przez tętniczą)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TK** – tomografia komputerowa

**TTP** – ang. *Time-To-Progression* (Czas do progresji)

**TTSP** – ang. *Time-To-Symptomatic-Progression* (Czas do progresji objawowej)

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**USG** – ultrasonografia

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**WHO** – ang. *World Health Organization*

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	34
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	35
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>36</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	40
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	41
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	46
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	46
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	51
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	57
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>58</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	58
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	59
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>60</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>61</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>63</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>66</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>69</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

24.07.2012 MZ-PLA-460-15386-9/JS/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Nexavar® (sorafen b), 200 mg, tabletki powlekane, 112 sztuk

Wnioskowane wskazanie: rak wątrobowokomórkowy

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Bayer Sp.z.o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: Bayer Pharma AG

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: Bayer Pharma AG – Nexavar® (sorafenib).

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Najodpowiedniejszym komparatorem dla sorafenibu (SOR) jest **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**.

Dodatkowo poniżej podano podmioty odpowiedzialne dla technologii, które aktualnie są finansowane w rozpoznaniu C.22.0 (rak wątrobowokomórkowy) i mogą być stosowane w niniejszym wskazaniu (patrz tab. 10 niniejszej AWA).

1. Actavis Group PTC ehf. – Xorucin (doksorubicyna), Carboplatin Actavis (karboplatyna);
2. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyklofosfamid), Holoxan (ifosfamid);
3. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Cisplatin – Ebewe (cisplatin), Doxorubicin – Ebewe (doksorubicyna), Etoposid – Ebewe (etopozyd), 5 Fluorouracil – Ebewe (fluorouracyl), Irinotecan-Ebewe (irinotekan), Carboplatin – Ebewe (karboplatyna), Vinorelbina

- 
- Ebewe (winorelbina);
4. Fresenius Kabi Oncology Plc. – Irinotecan Kabi (irinotekan);
  5. Gedeon Richter Plc. – Vinblastin-Richter (winblastyna), Vincristin-Richter (winkrystyna);
  6. Hospira UK Limited – Irinotecan Hospira (irinotekan);
  7. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – BIORUBINA (doksorubicyna);
  8. Medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH – Doxorubicin medac (doksorubicyna), Fluorouracil 1000 medac (fluorouracyl), Irinotecan medac (irinotekan), Navirel (winorelbina);
  9. Nordic Pharma, s.r.o. – Mitomycin C Kyowa (mitomycyna);
  10. Pfizer Europe MA EEIG – Adriblastina PFS, Adriblastina R.D. (doksorubicyna), Campto (irinotekan), Carboplatin Pfizer (karboplatyna);
  11. Pierre Fabre Medicament – Nave bine (winorelbina);
  12. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (cisplatin), DACARBAZIN TEVA (dakarbazyna), Vincristine Teva (winkrystyna);
  13. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Vinorelbine Polpharma (winorelbina) [strona URPL].
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 01.08.2012 r. (pismo z dnia 24.07.2012 r., znak: MZ-PLA-460-15386-9/JS/12) wpłynęła do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) kopia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nexavar<sup>®</sup> (sorafenib), 200 mg, 112 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990588169 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM (AWA), stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji (pismo z dnia 24.07.2012 r., znak: MZ-PLA-460-15386-9/JS/12). Do wniosku dołączono analizy:

- 1) ██████████, et al. Przegląd systematyczny. Analiza efektywności klinicznej sorafenibu (Nexavar<sup>®</sup>) w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2008;
- 2) ██████████, et al., Zastosowanie sorafenibu (Nexavar<sup>®</sup>) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna, Londyn, luty 2009;
- 3) ██████████, et al., Analiza wpływu na budżet płatnika sorafenibu w nieoperacyjnego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2009.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją podmiot odpowiedzialny wskazał, że jest to „jedyna technologia medyczna w leczeniu raka wątrobowokomórkowego” oraz zwiększa dostępność chorych do istniejącego programu lekowego.

W dniu 03.08.2012 r. (pismo z dnia 03.08.2012 r., znak: MZ-PLR-460-14491-75/MP/12) Agencja otrzymała uzupełnienie do ww. wniosku w skład, którego wchodziły:

- 1) ██████████, et al., Analiza wpływu na budżet płatnika sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012;
- 2) Analiza racjonalizacyjna. Nexavar (sorafenib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, Bayer HealthCare, lipiec 2012;
- 3) Model finansowy: Sorafenib – Analiza wpływu na budżet (BIA\_Sorafenib\_v2.20\_31072012).

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja (pismem z dnia 27.08.2012 r., znak: AOTM-OT-4351-16(6)/████████/2012) poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia (MZ) i przekazała zakres brakujących informacji. Dodatkowo podkreśliła, że w sytuacji, gdy podmiot odpowiedzialny wnioskuje o rozszerzenie populacji do stosowania przedmiotowego produktu leczniczego w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego „leczenia raka wątrobowokomórkowego”, w załączonych do wniosku analizach powinien przedstawić dowody świadczące o zasadności przeprowadzenia niniejszego rozszerzenia dotyczącego głównie pacjentów z przerzutami poza wątrobę (szczegółowe informacje podano w pkt. 2.5.3. niniejszej AWA).

MZ (pismem z dnia 29.08.2012 r., znak: MZ-PLR-460-16089-5/MS/12) poinformował wnioskodawcę o niespełnieniu przez analizy wymagań minimalnych i poprosił o złożenie niniejszego uzupełnienia w terminie 14 dni. Przekazał również stanowisko Agencji dotyczące uwzględnienia w aktualizacjach analiz populacji, o którą chce rozszerzyć aktualnie finansowany program lekowy. Do czasu przekazania przedmiotowego uzupełnienia przez wnioskodawcę, MZ zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 17.09.2012 r. (pismem z dnia 14.09.2012 r., znak: MZ-PLR-460-14713-4/MS/12) do Agencji wpłynęły z Ministerstwa Zdrowia uzupełnienia analiz:

- 1) ██████████ et al. Przegląd systematyczny. Analiza efektywności klinicznej sorafenibu (Nexavar<sup>®</sup>) w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012
- 2) ██████████ et al., Zastosowanie sorafenibu (Nexavar<sup>®</sup>) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012;
- 3) ██████████ et al., Analiza wpływu na budżet płatnika sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012

- 4) Analiza racjonalizacyjna. Nexavar (sorafenib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, Bayer HealthCare, wrzesień 2012.
- 5) Model ekonomiczny: *Economic Model of sorafenib (Nexavar®) as first Line treatment of hepatocellular carcinoma (HCC)* (M2-7725 HCC model\_Poland\_09-02-09\_aktualizacja12092012) i finansowy: Sorafenib – Analiza wpływu na budżet (BIA\_Sorafenib\_v3.00\_12092012) oraz wyliczenia przeprowadzone w programie Excel: Analiza racjonalizacyjna – Nexavar (sorafenib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Weryfikacja aktualnych analiz wykazała, że **spełniają one wymagania określone rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.**

Należy mieć na uwadze, iż w literaturze naukowej, w tym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Nexavar jest stosowany we wskazaniu: „rak wątrobowokomórkowy”, a nie „rak wątrobowokomórkowy”, w związku z czym w AWA posługiwano się poprawnym wyrażeniem.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia [strona AOTM].

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 50/14/2010 z dnia 05.07.2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 26/2010 z dnia 05.07.2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafen b (Nexavar®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że w podgrupach chorych, zdefiniowanych w proponowanym programie terapeutycznym, terapia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem sorafenibu charakteryzuje się <b>zadowalającym stosunkiem ryzyka do efektu klinicznego i jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności.</b> Ponadto, Rada doceniła <b>ofertę cenową</b> przedstawioną przez producenta sorafenibu, która pozwoliła istotnie obniżyć koszty terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego, w kształcie zaproponowanym w projekcie programu zdrowotnego stanowiącego załącznik do pisma z dnia 30.04.2010 r. znak pisma: MZ-PL-460-8365-251/GB/10.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sorafen b wykazuje aktywność terapeutyczną w tym wskazaniu i pozwala na znamienne wydłużenie czasu przeżycia pacjentów w przypadku jego stosowania.</li> <li>• bezpieczeństwo terapii sorafenibem nie odbiega od poziomu bezpieczeństwa leczenia innymi lekami stosowanymi w terapii nowotworów.</li> <li>• terapia sorafenibem w stosunku do opieki paliatywnej jest terapią droższą (o ok. 64 tys. złotych) i skuteczniejszą (o 0,49 LYG) – wyniki analizy kosztów-efektywności z uwzględnieniem nowych propozycji cenowych, w 14-letnim horyzoncie czasowym.</li> <li>• podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych niniejszej technologii medycznej w ramach programu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ w wysokości ok. 1,1 mln PLN w 1. roku i w kolejnych latach odpowiednio: ok. 4,67 mln PLN, 6,41 mln PLN, 6,95 mln PLN oraz ok. 6,46 mln PLN.</li> <li>• jasno sprecyzowane kryteria włączenia pacjentów do programu (wśród których znajduje się dobry stan ogólny pacjenta), spowodują wyodrębnienie populacji pacjentów, dla których ukierunkowana terapia sorafenibem posiada największą udowodnioną skuteczność. Doprowadzi to do wzrostu efektywności wykorzystania finansowych środków publicznych przeznaczonych na niniejszą terapię, wzrostu kontroli wydatków i spowoduje równą dostępność pacjentów do wnioskowanego świadczenia.</li> </ul>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja nie oceniała wcześniej technologii alternatywnych w przedmiotowym wskazaniu [strona AOTM].

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 C.22.0 rak komórek wątroby. Rak wątrobowokomórkowy (RW) to najczęstszy złośliwy nowotwór pierwotny wątroby u dorosłych (80-85%) [Szczekliak 2011].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego opisano w pkt. 2.5.3. niniejszej AWA.

## Epidemiologia

RW jest 5. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i 3. najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (> 1 mln zgonów rocznie) na świecie [Szczeklik 2011, PUO 2011].

Zachorowalność jest ok. 3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5/100 000/rok). W różnych krajach występuje ona z różną częstością, np. w Azji Południowo-Wschodniej ok. 30/100 000 mężczyzn i ok. 13/100 000 kobiet, a w Europie, Ameryce i Australii odpowiednio ok. 2-5/100 000. Współczynnik śmiertelności wynosi 97% [Szczeklik 2011].

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 w Polsce nowotwór ten występuje u 2-3 000 chorych rocznie (wskaźnik zachorowalności – około 5/100 000 z przewagą mężczyzn) [Krzakowski 2009].

Wg danych NFZ (pismo z dnia 13.09.2012 r. znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0372/W/23356/ALA) liczba osób z rozpoznaniem C.22.0 to: 1 277 w 2010 r., 1 388 w 2011 r., 957 w 2012 r. (I połowa roku).

**Tabela 2. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.22 (nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych)** [strona KRN].

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2009 r.		2008 r.		2007 r.	
		mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
Zachorowania	Liczba	718	598	697	594	704	639
	Współczynnik standaryzowany*	2,7	1,5	2,6	1,6	2,7	1,6
Zgony	Liczba	1044	952	993	1013	995	954
	Współczynnik standaryzowany*	3,8	2,1	3,6	2,3	3,7	2,2

\*na 100 000 mieszkańców.

## Etiologia i patogeneza

Za czynnik etiologiczny uważa się zakażenie HBV lub HCV (w Europie odpowiednio: 10-15% i 60-70% [Krzakowski 2009]), a także inne o udowodnionym działaniu rakotwórczym, tj. środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne, alkohol) i palenie tytoniu. Do czynników ryzyka rozwoju RW zalicza się także: marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne (niedobór  $\alpha_1$ -antytrypsyny, hemochromatoza, porfiria późna skórna) i cukrzycę [Szczeklik 2011].

## Obraz kliniczny

Do objawów zaawansowanego RW należą: postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu, powiększenie obwodu brzucha związane z występowaniem wodobrzusza, obrzęk kończyn dolnych, żółtaczką, gorączką, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [Szczeklik 2011]. Przerzuty RW występują najczęściej w okolicy wnęki wątroby i sieci mniejszej oraz w późnym okresie również w kościach i płucach [PUO 2011].

## Diagnostyka

Wykonuje się badania obrazowe: ultrasonografia jamy brzusznej (USG) ze środkami kontrastującymi (z badaniem dopplerowskim pozwala na stwierdzenie zmian w układzie wrotnym występujących u 60-70% chorych), tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (zmiany > 1 cm) i inne (np. angiografia, biopsja cienkoigłowa u osób niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego) [Szczeklik 2011].

Badania przesiewowe (USG i oznaczenie AFP w surowicy co 6 miesięcy) wykonuje się u osób z marskością wątroby [Szczeklik 2011].

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie systemowe stosuje się u chorych na zaawansowanego RW, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym. Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapii (doksorubicyna – 10% odpowiedzi objektywnych na leczenie; wielolekowa – nieco większa częstość odpowiedzi, ale większa toksyczność) nie jest zalecaną metodą leczenia [PUO 2011]. Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia u starannie wybranych chorych jest sorafenib [PUO 2011, Krzakowski 2009].

Niewydolność wątroby (kategoria C wg Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe – jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe [PUO 2011].

## Przebieg naturalny i rokowanie

Okres latencji pomiędzy ekspozycją na działanie HBV lub HCV a powstaniem nowotworu wynosi 30-50 lat, a przewlekłe nadużywanie alkoholu skraca go [PUO 2009]. Wzrost RW jest stosunkowo powolny. Sekwencja przemiany od guzka regeneracyjnego w marskość przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele

miesiący, a wzrost zmiany niewykrywalnej w badaniach obrazowych do ogniska o średnicy około 2 cm trwa 4-12 miesięcy [PUO 2011, Krzakowski 2009]. 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 [Krzakowski 2009].

Klasyfikacja barcelońska *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu oraz ocenia możliwości leczenia i rokowania chorych [Krzakowski 2009].

**Tabela 3. Klasyfikacja barcelońska chorych na RW wraz z ocenianymi parametrami** [Herman 2011, Krzakowski 2009].

Kategoria	Stan sprawności wg WHO <sup>A</sup>	Guz	Klasyfikacja wg Okudy <sup>B</sup>	Nadciśnienie wrotne	Stężenie bilirubiny	Stan wątroby wg Child-Pugh <sup>C</sup>
<b>A</b> (stopień wczesny)	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	A-B
<b>B</b> (średniozaawansowany)	0	>5cm lub liczne	I-II			A-B
<b>C (zaawansowany)</b>	1-2	<b>Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe</b>	I-II			<b>A-B</b>
<b>D (końcowy)<sup>D</sup></b>	3-4	dowolny	III			C

<sup>A</sup> 0: sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, 2: zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia, 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia, 4: konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku całą dzień [strona KO w Olsztynie]; <sup>B</sup> grupa I: brak niekorzystnych czynników, grupa II: 1-2 niekorzystne czynniki, III: 3-4 niekorzystne czynniki (czynnik niekorzystny: guz > 50% mięszu, wodobrzusze, stężenie albuminy w surowicy < 3 g/dl, stężenie bilirubiny w surowicy > 3 mg/dl) [PUO 2011]; <sup>C</sup> A (5-6 pkt.): niskie ryzyko operacji, B (7-9 pkt.): średnie ryzyko operacji, C (10-15 pkt.): wysokie ryzyko operacji, punkty przydziela się w zależności od stężenia bilirubiny, albuminy, czasu protrombinowego, wodobrzusza, encefalopatii [Krzakowski 2009]; <sup>D</sup> do zaliczenia chorego do tej kategorii wystarczy spełnienie jednego z czynników (stanu sprawności, stopnia wg Okudy lub kategorii C wg Child-Pugh [PUO 2011]).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego** [ChPL Nexavar<sup>®</sup>].

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Nexavar <sup>®</sup> 200 mg, tabletki powlekane, 112 sztuk. EAN: 5909990805594
Substancja czynna	sorafen b
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	inh bitor wielokinazowy, który <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wykazuje działanie przeciwo proliferacyjne i przeciwiangiogenne.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego** [ChPL Nexavar<sup>®</sup>, strona EMA].

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	19.07.2006 r. (21.07.2011 r. – data wydania ostatniego pozwolenia na przedłużenie dopuszczenia do obrotu)  29.10.2007 r.
Wnioskowane wskazanie	leczenie raka wątrobowokomórkowego (patrz uwaga w pkt. 2.1. AWA)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	dorośli: 400 mg (2 tabl. po 200 mg) 2 x dobę. Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną a bo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki (2 tabl. po 200 mg 1 x na dobę).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RN), u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii
Przeciwwskazania	nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK (od 2006 r. w leczeniu RW i od 2004 r. w leczeniu RN).

W dniu 16.11.2007 r. FDA zarejestrowała produkt leczniczy Nexavar® do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym RW [strona FDA].

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją** [wniosek o objęcie refundacją].

Cena zbytu netto	14 500 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca (1078.0, Sorafen b)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### Opis proponowanego programu lekowego

**Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego** [zatwierdzony przez wnioskodawcę projekt programu lekowego].

Nazwa programu	LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 22.0)
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie RW zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (BCLC);</li> <li>2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność;</li> <li>3) stan sprawności 0-1 według WHO;</li> <li>4) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh;</li> <li>5) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST;</li> <li>6) wskaźniki morfologii krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie hemoglobiny <math>\geq 8,5</math> g/dl,</li> <li>b) liczba granulocytów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>,</li> <li>c) liczba płytek <math>\geq 60 \times 10^9/l</math>;</li> </ol> </li> <li>7) wskaźniki czynności nerek – stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5</math>-krotności górnej granicy normy;</li> <li>9) wskaźniki czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie bilirubiny <math>\leq 3</math> mg/dl,</li> <li>b) stężenie AspAT i ALAT <math>\leq 5</math>-krotności górnej granicy normy,</li> <li>c) stężenie a bumin <math>\geq 3</math> g/dl,</li> <li>d) INR <math>\leq 2,3</math> lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy;</li> </ol> </li> <li>10) niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu RW;</li> <li>11) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak rozpoznania RW zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (BCLC);</li> <li>2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu RW;</li> <li>3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego RW;</li> <li>4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</li> <li>5) stan sprawności 2-4 według WHO;</li> <li>6) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>7) obecność istotnych schorzeń współistniejących;</li> <li>8) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);</li> <li>9) utrzymująca się przed włączeniem do programu toksyczność powyżej 3 według WHO;</li> <li>10) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).</li> </ol>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafen b lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;</li> <li>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;</li> <li>4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;</li> </ol>



<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>5) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia tych objawów oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenbu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg raz dziennie).</p> <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień.</p> <p>Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe – ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. potwierdzenie RW zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (BCLC);</li> <li>2. morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3. oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy;</li> <li>4. oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HCV w surowicy;</li> <li>5. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;</li> <li>6. TK lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej oraz TK klatki piersiowej w przypadku podejrzenia obecności przerzutów na podstawie konwencjonalnej rentgenografii klatki piersiowej i braku możliwości oceny wymiaru zmian;</li> <li>7. EKG;</li> <li>8. próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>9. pomiar ciśnienia tętniczego.</li> </ol> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy,</li> <li>c) pomiar ciśnienia tętniczego,</li> <li>d) inne – w razie wskazań klinicznych;</li> </ol> </li> <li>2. nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</li> <li>b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,</li> <li>c) TK jamy brzusznej,</li> <li>d) RTG lub TK klatki piersiowej w zależności od rodzaju badania wykonanego podczas kwalifikacji,</li> <li>e) EKG,</li> <li>f) inne badania – w razie wskazań klinicznych;</li> </ol> </li> <li>3. zawsze w przypadku wskazań klinicznych:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</li> <li>b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,</li> <li>c) tomografia komputerowa jamy brzusznej,</li> <li>d) RTG klatki piersiowej,</li> <li>e) EKG.</li> </ol> </li> </ol>

Oceniany projekt programu lekowego jest w większości zgodny z aktualnie obowiązującym programem lekowym: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0). Główną zmianą projektu programu lekowego w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego jest **rozszerzenie populacji pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o pacjentów z przerzutami poza wątrobę**. Do aktualnie finansowanego programu lekowego nie są kwalifikowani pacjenci z obecnością przerzutów poza wątrobą na podstawie kryteriów kwalifikacji („nieobecność przerzutów poza wątrobą”) i kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu („obecność przerzutów poza wątrobą”). Natomiast w projekcie programu lekowego brak ww. kryteriów, co umożliwi kwalifikację do leczenia tej grupy pacjentów. W kryteriach kwalifikacji i kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu zmieniono także metodę rozpoznawania RW z histologicznego lub cytologicznego na potwierdzenie według kryteriów barcelońskich (patrz tab. 3 niniejszej AWA).

Ponadto w niniejszym projekcie programu lekowego w badaniach przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem obok tomografii komputerowej jamy brzusznej dodano możliwość zastosowania także magnetycznego rezonansu jamy brzusznej, a w badaniach przy monitorowaniu leczenia do RTG klatki piersiowej dodano możliwość wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej.

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie RW – zgodnie z treścią PL nie uwzględniono leczenia miejscowego i loko regionalnego, m. in. chirurgii i radioterapii.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PUO, 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leczenie systemowe</b> – dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, lub po takim leczeniu nastąpiła u nich progresja choroby. Chemioterapia i radioterapia nie są wskazane.</li> <li>• <b>Leczenie objawowe</b> – dla pacjentów ze stopniem C na skali Child-Pugh.</li> </ul>
	PTH 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – wskazany w zaawansowanym stadium RW.</li> <li>• <b>Leczenie objawowe</b> – chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień: D).</li> </ul>
Europa	EASL-EORTC, 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, w stadium C skali barcelońskiej lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoreginalnych,</li> <li>• <b>BSC lub włączenie do badań klinicznych</b> – w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności SOR,</li> <li>• <b>Opieka paliatywna</b> – pacjenci w stadium D skali barcelońskiej.</li> </ul>
Europa	ESMO, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemioterapia</b> – należy ją rozważyć w przypadku braku możliwości leczenia lokoregionalnego, nie jest jednak zalecana jako terapia standardowa.</li> <li>• <b>Sorafenib.</b></li> </ul> <p>W zależności od oceny w skali barcelońskiej (BCLC) rekomendowane są następujące terapie pierwszej linii: A – resekcja lub przeszczep wątroby, B – TACE, RFA, PEI, C – sorafenib, D – BSC.</p>
USA	NCCN, 2012	<p><u>Pacjenci z guzem nieoperacyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – stopień A lub B w skali Child-Pugh,</li> <li>• <b>Chemioterapia w połączeniu z radioterapią</b> – tylko w kontekście badań klinicznych,</li> <li>• <b>Włączenie do badań klinicznych,</b></li> <li>• <b>Leczenie wspomagające,</b></li> <li>• <b>Chemioterapia systemowa lub dotętnicza</b> – w zakresie badań klinicznych.</li> </ul> <p><u>Pacjenci z przerzutami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – stopień A lub B w skali Child-Pugh,</li> <li>• <b>Leczenie wspomagające,</b></li> <li>• <b>Włączenie do badań klinicznych.</b></li> </ul>
USA	AASLD, 2011	<b>Sorafenib</b> – zalecany w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji przy zachowaniu funkcji wątroby.

BCLC (ang. Barcelona Clinic Liver Cancer) – skala barcelońska, TACE (ang. *Transarterial chemoembolization*) – chemoembolizacja przez tętniczą, RFA (ang. *radiofrequency ablation*) – ablacja falami radiowymi, PEI (ang. *Percutaneous ethanol injection*) – ablacja etanolem.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono brak konfliktu interesów]					
[zgłoszono brak konfliktu interesów]	<ul style="list-style-type: none"> <li>sorafenib,</li> <li>opieka paliatywna.</li> </ul>	Opieka paliatywna (BSC)	- / - /	sorafenib	sorafenib
[zgłoszono konflikt interesów]					

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [obwieszczenie MZ z dnia 28.08.2012 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy</b>										
sorafenib	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	1078.0, Sorafenib	15 660,00 PLN	16 756,20 PLN	16 756,20 PLN	leczenie raka wątrobowokomórkowego (C.22.0); leczenie raka nerki (C.64)	bezpłatne	0 PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: chemioterapia</b>										
cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03 PLN	9,66 PLN	9,66 PLN	rak komórek wątroby (C22.0)	bezpłatne	0 PLN
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60 PLN	23,11 PLN	23,11 PLN			



	roztworu do infuzji, 25 mg									
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,80 PLN	40,45 PLN	40,45 PLN			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64 PLN	9,24 PLN	9,24 PLN			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56 PLN	36,98 PLN	36,98 PLN			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50 PLN	72,23 PLN	72,23 PLN			
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52 PLN	77,60 PLN	77,60 PLN			
cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58 PLN	15,60 PLN	15,60 PLN	bezpłatne	0 PLN	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96 PLN	58,81 PLN	58,81 PLN			
dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73 PLN	210,50 PLN	210,50 PLN	bezpłatne	0 PLN	
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07 PLN	331,77 PLN	331,77 PLN			
doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93 PLN	11,70 PLN	9,25 PLN	bezpłatne	0 PLN	
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72 PLN	39,29 PLN	39,29 PLN			
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93 PLN	11,70 PLN	9,25 PLN			

	sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg									
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72 PLN	39,29 PLN	39,29 PLN			
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96 PLN	9,59 PLN	9,25 PLN			
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80 PLN	40,45 PLN	40,45 PLN			
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96 PLN	9,59 PLN	9,25 PLN			
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56 PLN	36,98 PLN	36,98 PLN			
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01 PLN	9,64 PLN	9,25 PLN			
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20 PLN	46,22 PLN	46,22 PLN			
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40 PLN	92,45 PLN	92,45 PLN			
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80 PLN	184,90 PLN	184,90 PLN			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09 PLN	17,22 PLN	9,25 PLN			

	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24 PLN	32,36 PLN	18,49 PLN		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88 PLN	41,60 PLN	41,60 PLN		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68 PLN	110,94 PLN	110,94 PLN		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24 PLN	147,92 PLN	147,92 PLN		
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06 PLN	25,74 PLN	9,25 PLN		
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25 PLN	101,92 PLN	46,23 PLN		
etopozyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12 PLN	16,18 PLN	11,56 PLN	bezpłatne	0 PLN
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,60 PLN	23,11 PLN	23,11 PLN		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,20 PLN	46,22 PLN	46,22 PLN		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,40 PLN	92,45 PLN	92,45 PLN		
fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36 PLN	77,43 PLN	77,43 PLN	bezpłatne	0 PLN
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57 PLN	15,59 PLN	15,59 PLN		
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21 PLN	19,48 PLN	19,48 PLN		
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50	1 fiol. a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57 PLN	15,59 PLN	15,59 PLN		

	mg/ml									
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56 PLN	8,09 PLN	8,09 PLN			
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85 PLN	77,95 PLN	77,95 PLN			
ifosfamid	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42 PLN	128,85 PLN	128,85 PLN	bezpłatne	0 PLN	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62 PLN	232,85 PLN	232,85 PLN			
irinotekan	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1 965,96 PLN	2 103,58 PLN	2 089,77 PLN	bezpłatne	0 PLN	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39 PLN	254,01 PLN	254,01 PLN			
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02 PLN	696,59 PLN	696,59 PLN			
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56 PLN	36,98 PLN	36,98 PLN			
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,80 PLN	69,34 PLN	69,34 PLN			
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990726943		21,06 PLN	22,53 PLN	22,53 PLN			
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990726950		48,60 PLN	52,00 PLN	52,00 PLN			
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 15 ml	5909990796946		145,80 PLN	156,01 PLN	156,01 PLN			

	infuzji, 20 mg/ml									
	Irinotecan Kabi , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796953		248,40 PLN	265,79 PLN	265,79 PLN			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482		37,80 PLN	40,45 PLN	40,45 PLN			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499		75,60 PLN	80,89 PLN	80,89 PLN			
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505		189,00 PLN	202,23 PLN	202,23 PLN			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056		36,18 PLN	38,71 PLN	38,71 PLN			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087		81,00 PLN	86,67 PLN	86,67 PLN			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	5909990871124		129,60 PLN	138,67 PLN	138,67 PLN			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155		253,80 PLN	271,57 PLN	271,57 PLN			
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	5909990871162		426,60 PLN	456,46 PLN	456,46 PLN			
karboplat yna	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68 PLN	24,27 PLN	20,80 PLN		bezpłatne	0 PLN
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		58,32 PLN	62,40 PLN	62,40 PLN			

	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		168,48 PLN	180,27 PLN	180,27 PLN		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,40 PLN	208,01 PLN	208,01 PLN		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00 PLN	288,90 PLN	288,90 PLN		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,80 PLN	184,90 PLN	184,90 PLN		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44 PLN	20,80 PLN	20,80 PLN		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,20 PLN	46,22 PLN	46,22 PLN		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		216,00 PLN	231,12 PLN	231,12 PLN		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84 PLN	26,58 PLN	20,80 PLN		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91 PLN	44,84 PLN	44,84 PLN		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29 PLN	109,45 PLN	109,45 PLN		
mitomycyna	Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,60 PLN	66,98 PLN	64,72 PLN	bezpłatne	0 PLN
	Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol.	5909990098217		120,96 PLN	129,43 PLN	129,43 PLN		

	wstrzykiwan, 20 mg								
winblastyna	Vinbalstin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp )	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00 PLN	231,12 PLN	231,12 PLN	bezpłatne	0 PLN
winkrystyna	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19 PLN	28,02 PLN	28,02 PLN	bezpłatne	0 PLN
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71 PLN	134,51 PLN	134,51 PLN		
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwan, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp )	5909990117413		259,20 PLN	277,34 PLN	277,34 PLN		
winorelbin	Navelbine , kaps. miedkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59 PLN	186,81 PLN	186,81 PLN	bezpłatne	0 PLN
	Navelbine , kaps. miedkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88 PLN	280,21 PLN	280,21 PLN		
	Navelbine , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84 PLN	792,70 PLN	792,69 PLN		
	Navelbine , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	3 704,17 PLN	3 963,46 PLN	3 963,46 PLN		
	Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,20 PLN	797,36 PLN	792,69 PLN		
	Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1 490,40 PLN	1 594,73 PLN	1 594,73 PLN		
	Vinorelbine Polpharma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374	1042.1, Vinorelbinum inj	1 058,40 PLN	1 132,49 PLN	1 132,49 PLN		
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia	1 fiol. a 1 ml	5909990573172	1042.1, Vinorelbinum inj	64,80 PLN	69,34 PLN	69,34 PLN		

	roztworu do infuzji, 10 mg									
	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189	1042.1, Vinorelbinum inj	291,60 PLN	312,01 PLN	312,01 PLN			

Dodatkowo w przedmiotowym rozpoznaniu w ramach chemioterapii u dzieci finansowany jest temozolomid.



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy jako komparator dla sorafenibu w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym RW wybrano leczenie wspomagające + placebo. Zestawienie dotyczące kluczowych argumentów, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [AKL wnioskodawcy].

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Leczenie wspomagające + placebo	<ul style="list-style-type: none"><li>Aktualny standard postępowania u pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym RW.</li><li>Brak skutecznych opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności w ww. schorzeniu.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Leczenie stosowane aktualnie we wnioskowanym wskazaniu [redacted] które może zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię [redacted]</li><li>Wytoczne kliniczne zalecają stosowanie BSC w zaawansowanym RW.</li></ul>

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, że w zaawansowanym RW oprócz sorafenibu stosuje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [redacted]

[redacted] Autorzy AKL wnioskodawcy podali, że opisywane w literaturze schematy chemioterapii stosowane w przedmiotowym wskazaniu, tj. monoterapia 5-fluorouracylem, doksorubicyna, DSF (doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna), PIAF (cisplatyna, interferon- $\alpha$ -2b, doksorubicyna, 5-fluorouracyl) „na podstawie odnalezionych przeglądów są terapiami o nieudowodnionej lub wątpliwej skuteczności”. Wytoczne kliniczne w zaawansowanym RW, także z przerzutami zalecają stosowanie obok sorafenibu, BSC lub włączenie pacjenta do badania klinicznego. Nie określają jednak, co wchodzi w skład BSC.

Podsumowując, można stwierdzić, że wnioskodawca wybrał właściwy komparator (leczenie wspomagające+placebo) odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną, który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną technologię.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z 10 opracowań wtórnych, które dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa terapii sorafenibem u pacjentów z RW (Xie 2012, Salhab 2011) lub bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u pacjentów z nowotworami, w tym także RW (Shutz 2011, Choueiri 2010, Zhang 2010, Wu 2008, Chu 2008).

W poniższym zestawieniu nie uwzględniono wskazanych przez wnioskodawcę opracowań, tj.: Takimoto 2008, i Strumberg 2007 (przeglądy niesystematyczne) oraz Je 2009 (brak oddzielnych wyników dla sorafenibu, jedynie skumulowane wyniki dla sorafenibu i sunitynibu).

Nie opisano także wyników dotyczących skuteczności sorafenibu w przeglądzie Zhang 2010, ponieważ podano je łącznie dla: monoterapii sorafenibem i terapii skojarzonej sorafenibu z doksorubicyną (SOR+DOX).

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną (wskazanie: rak wątrobowokomórkowy) i bezpieczeństwo (wskazanie: nowotwory) sorafenibu.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Xie 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa SOR w leczeniu zaawansowanego RW i zidentyfikowanie klinicznych czynników mogących na nią wpływać. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> styczeń 2000-listopad 2011 r. (Pubmed i ISI), dodatkowo przeszukano referencje badań.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym RW. <b>Interwencja:</b> SOR w monoterapii lub w skojarzeniu z systemową i/lub loco regionalną terapią przeciwnowotworową. <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkty końcowe:</b> nie określono. <b>Metodyka:</b> kliniczne badania prospektywne. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 21 badań, w tym 7 dotyczących monoterapii (1 072 pacjentów) oraz 14 – terapii skojarzonej (470 chorych). <b>Kluczowe wyniki:</b> W opisanych w przeglądzie RCT SOR przedłużał całkowite przeżycie o 2,3-2,8 miesiąca, czas do progresji o 1,4-2,7 miesiąca i zwiększał kontrolę choroby o 11-19%. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i kontroli choroby były niższe w badaniach obejmujących większe odsetki pacjentów z HBV. Występowanie działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia raportowano z bardzo różną częstością: zespół ręka-stopa 3-27%, biegunka 0-82%, zmęczenie 0-10% (do 91% we wszystkich stopniach toksyczności). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> SOR charakteryzuje się istotnym statystycznie, lecz umiarkowanym klinicznie wpływem na przeżycie pacjenta oraz kontrolę objawów choroby.</p>
<p><b>Salhab 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu RW. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa (ilościowa dla wybranych interwencji). <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> styczeń 2005-grudzień 2010 r. (Medline, CANCELIT, Embase i Cochrane Library), dodatkowo przeszukano referencje badań.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RW. <b>Interwencja:</b> leczenie operacyjne, terapie medyczne, embolizacja, przez skórna ablacja. <b>Komparatory:</b> leczenie konserwatywne lub suboptymalna terapia. <b>Punkty końcowe:</b> przeżycie całkowite lub brak nawrotów <math>\geq</math> 2 lata. <b>Metodyka:</b> badania kliniczne, metaanalizy. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 badań, w tym 2 dotyczące leczenia operacyjnego, 5 – przeszłoręcej ablacji, 1 – chemoembolizacji, 8 – leczenia systemowego i 1 – innych terapii. <b>Kluczowe wyniki:</b> Na leczenie SOR (w oparciu o 2 RCT) odpowiedziało od 43 do 53% badanych, mediana całkowitego przeżycia była większa w stosunku do placebo o od 2,3 do 2,8 miesięcy. Zdarzenia niepożądane (w oparciu o 4 badania kliniczne I fazy), tj.: zmęczenie wystąpiło u 40% badanych, anoreksja – 35%, biegunka – 34%, wysypka – 27%, zespół ręka-stopa – 25%. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Skuteczność SOR udowodniono we wczesnym etapie choroby (dla chorych z klasą A wg skali Child-Pugh), dlatego można by rozważyć rozszerzenie stosowania leku poza wskazanie w zaawansowanym nieoperacyjnym RW.</p>
<p><b>Shutz 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> <i>Family Research Fund for Kidney Cancer.</i></p>	<p><b>Cel:</b> określenie częstości i ryzyka hematologicznej toksyczności związanej z terapią SOR. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> styczeń 1966-maj 2010 r. (PubMed), styczeń 2004-maj 2010 r. (strona ASCO), przeszukano także bazę <i>Web of Science</i>.</p>	<p><b>Populacja:</b> nie określono. <b>Interwencja:</b> SOR. <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkty końcowe:</b> anemia, neutropenia, limfopenia lub trombocytopenia. <b>Metodyka:</b> badania randomizowane. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań (3221 pacjentów). <b>Kluczowe wyniki:</b> Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni i wysokich stopni toksyczności związanych ze stosowaniem SOR to odpowiednio: anemia 43,9% i 2,0%, neutropenia 18,0% i 5,1%, trombocytopenia 25,3% i 4,0% oraz limfopenia 34,1% i 13,1%. Leczenie SOR wiąże się ze spadkiem ryzyka anemii wysokiego stopnia (RR=0,62 [95% CI: 0,39; 0,98]), a także wzrostem ryzyka neutropenii wszystkich stopni (RR=1,69 [95% CI: 1,33; 2,17]) i wysokiego stopnia (RR=1,61 [95% CI: 1,02-2,57]), trombocytopenii wszystkich stopni (RR=2,56 [95% CI: 1,37; 4,80]) i wysokiego stopnia (RR=3,63 [95% CI: 1,98; 6,66]) oraz limfopenii wysokiego stopnia (RR=1,84 [95% CI: 1,22; 2,78]). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Niezależnie od cytotoksyczności chemioterapii SOR obniża ryzyko wystąpienia anemii i podnosi ryzyko neutropenii, trombocytopenii oraz limfopenii.</p>
<p><b>Choueiri 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> <i>Trust Family Research Fund for Kidney Cancer.</i></p>	<p><b>Cel:</b> określenie częstości występowania i ryzyka tętniczych powłok zakrzepowozatorowych związanych z SUN i SOR <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> styczeń 1966-lipiec 2009 r. (PubMed) oraz</p>	<p><b>Populacja:</b> nie określono. <b>Interwencja:</b> SUN, SOR, <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkty końcowe:</b> zakrzepica tętnicza, zawał mózgu, niedokrwienie mózgu,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 badań, w tym 6 dotyczące SOR (2 RCT III fazy i 4 RCT II fazy). <b>Kluczowe wyniki:</b> Częstość niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po leczeniu SOR wyniosła 1,3% (95% CI: 1,0; 1,6). Wartość ryzyka względnego podano łącznie dla SUN i SOR, w związku z czym nie przedstawiono tej danej. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Leczenie SUN i SOR związane jest ze wzrostem ryzyka</p>

	2004-2009 r. (strona ASCO i ESMO).	udar mózgu, zawał serca i niedokrwienie mięśnia sercowego. <b>Metodyka:</b> II i III fazy oraz wyniki z programu rozszerzonego dostępu. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.	<b>tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych.</b>
<b>Zhang 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	<b>Cel:</b> ocena skuteczności SOR w porównaniu z innymi terapiami w leczeniu zaawansowanego RW. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> styczeń 2000-grudzień 2008 r. (PubMed, strona ASCO, ESMO), dodatkowo przeszukano referencje badań.	<b>Populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym RW. <b>Interwencja:</b> SOR w monoterapii lub skojarzeniu. <b>Komparatory:</b> inne terapie. <b>Punkty końcowe:</b> anemia, neutropenia, limfopenia lub trombocytopenia. <b>Metodyka:</b> badania randomizowane. <b>Inne:</b> publikacja w języku angielskim	<b>Włączone badania:</b> 3 badania (2: III fazy dla SOR vs PLC i 1: II fazy dla SOR+DOX vs PLC+DOX; 924 pacjentów). <b>Kluczowe wyniki:</b> Terapia SOR/SOR+DOX vs PLC/PLC/DOX związana jest z istotnym wzrostem częstości występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego (OR=13,43 [95% CI: 3,53; 71,47]) i biegunki (OR=2,41 [95% CI: 0,99; 5,86])*; natomiast w stosunku do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych różnic. <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia SOR nie <b>zwiększa</b> ciężkich zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem <b>zespołu dłoniowo-podeszwowego i biegunki.</b>
<b>Wu 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> Research Foundation of the State University of New York, USA.	<b>Cel:</b> określenie ogólnego ryzyka nadciśnienia u pacjentów z nowotorem leczonych SOR. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1966-2007 (Medline), 2004-2007 r. (strona ASCO), dodatkowo przeszukano bazę <i>Web of Science</i> .	<b>Populacja:</b> pacjenci z nowotworem. <b>Interwencja:</b> SOR w dawce 400 mg bid. <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkt końcowy:</b> nadciśnienie tętnicze. <b>Metodyka:</b> badania prospektywne, na ludziach. <b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.	<b>Włączone badania:</b> 9 badań (1: RCT III fazy, 3: RCT II fazy, 4: jednoramienne II fazy, 1: wyn ki z programu leczenia; 4 599 pacjentów z RN lub innymi guzami litymi). <b>Kluczowe wyniki:</b> Wśród pacjentów leczonych SOR częstość nadciśnienia tętniczego wszystkich stopni toksyczności wyniosła 23,4% [95% CI: 16,0; 32,9], natomiast nadciśnienia 3 lub 4 stopnia toksyczności – 5,7% (2,5–12,6%). Stosowanie SOR w porównaniu z grupą kontrolną było związane ze statystycznie istotnym wzrostem ryzyka występowania wszystkich stopni nadciśnienia tętniczego (RR=6,11 [95% CI: 2,44;15,32], p<0,001). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Stosowanie SOR u pacjentów z nowotworami związane jest ze <b>znamiennym statystycznie ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego.</b> W celu zapobieżenia pow kłaniom sercowo-naczyniowym rekomendowany jest nadzór nad procesem leczenia.
<b>Chu 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych (2 osoby – konsultacji w firmach farmaceutycznych).	<b>Cel:</b> określenie ryzyka rozwoju zespołu dłoniowo-podeszwowego wśród pacjentów przyjmujących SOR. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1996-lipiec 2007 r. (Pubmed), 2004-2007 r. (strona ASCO), dodatkowo przeszukano bazę <i>Web of Science</i> .	<b>Populacja:</b> pacjenci z nowotworem. <b>Interwencja:</b> SOR. <b>Komparatory:</b> nie określono. <b>Punkty końcowe:</b> zespół dłoniowo-podeszwowy. <b>Metodyka:</b> kliniczne badania prospektywne. <b>Inne:</b> nie określono.	<b>Włączone badania:</b> 11 badań (2: RCT III fazy, 3: RCT II fazy, 5: jednoramienne II fazy, 1: wyn ki z programu leczenia; 4 883 pacjentów z nowotworem z przerzutami). <b>Kluczowe wyniki:</b> Wśród pacjentów leczonych SOR częstość występowania wszystkich stopni zespołu dłoniowo-podeszwowego wyniosła 33,8% (95% CI: 24,5; 44,7). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy pacjentami z RN, a pacjentami z innymi nowotworami (RR=1,52 [95% CI: 1,32; 1,75] p<0,001). Częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego w 3 stopniu toksyczności wyniosła 8,9% (95% CI: 7,3; 10,7). Terapia SOR w porównaniu z grupą kontrolną była związana z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego (RR=6,6 (95% CI: 3,7; 11,7), p<0,001). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Stosowanie SOR jest związane ze <b>znamiennym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego.</b> Konieczny jest nadzór nad procesem leczenia oraz przeprowadzenie dalszych badań w celu zredukowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

\*różnica na granicy istotności statystycznej, wg autorów publikacji różnica pomiędzy grupami była znamienna.

Wyniki i wnioski z powyżej przedstawionych przeglądów systematycznych są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL wnioskodawcy. **Terapia sorafenibem w porównaniu z placebo wydłuża przeżycie całkowite oraz zwiększa kontrolę choroby u pacjentów z zaawansowanym RW. Jej stosowanie jest także związane ze wzrostem ryzyka zespołu dłoniowo-podeszwowego, nadciśnienia tętniczego, biegunki i częstszym występowaniem zmęczenia oraz anoreksji.**

Ponadto w metaanalizach (w badaniu SHARP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sorafenibem a placebo odnośnie wystąpienia poniżej wymienionych zdarzeń) wykazano, że **leczenie sorafenibem związane jest ze zwiększeniem ryzyka niepożądanych zdarzeń zakrzepowozatorowych oraz hematologicznych, tj. neutropenii, trombocytopenii, limfopenii, z wyjątkiem anemii, której ryzyko wystąpienia zmniejszyło się** (w badaniu SHARP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy sorafenibem a placebo odnośnie wystąpienia ww. zdarzeń).

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji oraz interwencji połączonych operatorami logicznymi Boole'a. Strategii nie ograniczono czasowo ani do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło na uzyskanie wysokiej czułości. Wyszukiwania w bazach medycznych Cochrane, Embase (zastosowano filtr odnośnie języka publikacji: uwzględniono język angielski, francuski, niemiecki, polski, hiszpański oraz typ badań: wyłączono próby na zwierzętach, modele na zwierzętach, kultury komórek rakowych, opisy przypadku, badania na komórkach ludzkich, badania na tkance ludzkiej, badania *in vitro*, badania nie na ludziach), PubMed dokonano w dniu 23.08.2012 r. Natomiast pozostałe bazy (*Center for Reviews and Dissemination, CancerLit, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology*, rejestr badań klinicznych: *Clinicaltrials.gov*) oraz strony internetowe (agencji zrzeszonych w INAHTA) przeszukano w dniu 17.03.2008 r. W związku z rozbieżnościami odnośnie pozostałych baz i stron internetowych przeszukanych przez autorów AKL wnioskodawcy powyżej podano tylko te źródła, które umieszczono zarówno w tekście AKL (str. 40-41), jak i jej aneksie (str. 120, tab. 40). Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeszukano bazy agencji rządowych: FDA, EMA, URPL, MHRA, jednak nie podano daty jego dokonania.

Korzystano także z piśmiennictwa wymienianego w odnalezionych artykułach (referencje dostępnych doniesień), docierając w ten sposób do dalszych badań. Ponadto przeprowadzono konsultacje z autorem badania SHARP.

W dniu 07.08.2012 r. analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a, w bazie Embase i PubMed zastosowano ograniczenie do randomizowanych badań klinicznych). W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono publikacje (Bruix 2012, Cheng 2012, Cheng 2009, Massa 2009, Yau 2009, Castragudin 2008), które włączono do zaktualizowanej AKL wnioskodawcy (z wyjątkiem: Cheng 2012, Cheng 2009, Yau 2009 dotyczyły populacji azjatyckiej, a w aktualizacji AKL zmieniono kryteria wykluczenia, wyłączając tę grupę pacjentów).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym RW (z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego oraz po progresji po leczeniu operacyjnym/ lokoregionalnym).	Populacja azjatycka.	Należy mieć na uwadze, że w związku z faktem, iż program lekowy w leczeniu RW jest aktualnie finansowany (w 2010 r. Agencja przeprowadziła ocenę dla produktu leczniczego Nexavar® w zaawansowanym, nieoperacyjnym RW) jest to populacja szersza niż ta, o którą

			ma zostać rozszerzony przedmiotowy program, czyli pacjentów z RW przerzutami poza wątrobą.
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sorafenib w dawce 400 mg 2 x dziennie w monoterapii,</li> <li>• sorafenib w dawce 200 mg 2 x dziennie i 400 mg 2 razy dziennie w monoterapii w ocenie bezpieczeństwa.</li> </ul>	Sorafenib w terapii skojarzonej.	Przyjęte dawkowanie jest zgodnie z ChPL Nexavar®. Wątpliwości budzi dawkowanie przyjęte w ocenie bezpieczeństwa (200 mg 2 x dziennie) – nie podano źródła danych dla takiego założenia. Wg ChPL w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie można zmniejszyć do 200 mg 1 x dziennie, co zawiera się w dawkowaniu przyjętym przez autorów AKL wnioskodawcy, jednak jest postępowaniem mniej konserwatywnym.
<b>Komparatory</b>	Placebo.	Nie określono.	Autorzy AKL wnioskodawcy jako komparator dla SOR wybrali leczenie wspomagające + placebo, natomiast jako kryterium selekcji badań do niniejszej AKL wskazano jedynie placebo.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność / przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• czas do objawowej progresji (TTSP),</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (CR, PR),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• czas do progresji (TTP),</li> <li>• progresja (PD),</li> <li>• stabilizacja (SD).</li> </ul>	Nie określono.	Nie uwzględniono jakości życia, która jest istotnym punktem końcowym w leczeniu pacjentów z RW.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną fazy III w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa,</li> <li>• badania obserwacyjne i eksperymentalne w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.</li> </ul>	Badania I fazy.	-
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim, hiszpańskim lub polskim,</li> <li>• opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych (abstraktów).</li> </ul>	Nie określono.	-

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie (III fazy) z randomizacją porównującą sorafenib z placebo (SHARP).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 2 publikacji: dostępnych w pełnym tekście: Llovet 2008 i Bruix 2012 (analiza post-hoc) oraz 6 abstraktów: Greten 2008, Bolondi 2008, Bruix 2009a, Bruix 2009b, Galle 2008 i Craxi 2008 (badanie SHARP). Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 12 badań o niższej wiarygodności: pełnotekstowych: Bettinger 2012 (retrospektywne), Di Costanzo 2012 (obserwacyjne, jednośrodkowe), Sacco 2012 (obserwacyjne), Zugazagoitia 2012 (retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne), Abou-Alfa 2011 (retrospektywne), Hollebecque 2011 (prospektywne, jednośrodkowe), Pinter 2011 (retrospektywne), Ozenne 2010 (retrospektywne, kohortowe), Welker 2010 (retrospektywne), Worns 2009 (obserwacyjne, jednośrodkowe), Abou-Alfa 2006 (wieloośrodkowe, międzynarodowe, niekontrolowane badanie II fazy) oraz w formie abstraktów: Cabrera 2008, Abou-Alfa 2008, Castrogudin 2008, Massa 2009.



Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SHARP (Llovet 2008, Bruix 2012, Bolondi 2008*, Bruix 2009a*, Bruix 2009b*, Craxi 2008*, Galle 2008*, Greten 2008*) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy, wieloośrodkowe (121 ośrodków), międzynarodowe (21 krajów w Europie, Północnej i Południowej Ameryce oraz Australioazji.  Ocena w skali Jadad: 5/5 (wg analityków AOTM: 4/5).  Podtyp badania: IIA. Hipoteza: <i>superiority</i> .  Okres leczenia (mediana): SOR: 5,3 [zakres: 0,2; 16,1] miesiąca, PLC: 4,3 [zakres: 0,1; 16,6] miesiąca.	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOR: 400 mg (2 x po 200 mg) 2 x dziennie,</li> <li>PLC (dopasowane)</li> </ul> <p>Przerwanie leczenia i redukcje dawek (najpierw do 400 mg 1x dziennie a potem 400 mg co 2 dni) dopuszczano w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W przypadku konieczności dalszej redukcji dawki, pacjentów wycofywano z badania.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia radiologicznej (wg RECIST) i objawowej (wg FHSI8) progresji lub nieakceptowalnego zdarzenia niepożądanego czy też śmierci.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany RW (potwierdzony w analizie patologicznej),</li> <li>brak wcześniejszego leczenia systemowego,</li> <li>pacjenci niekwalifikujący się lub z progresją po leczeniu operacyjnym lub loco regionalnym,</li> <li>stan sprawności 0-2 wg ECOG,</li> <li>czynnościowy stan wątroby klasy A wg skali Child-Pugh,</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> miesięcy,</li> <li>prawidłowy poziom parametrów krwi i układu krzepnięcia (poziom płytek krwi <math>\geq 60 \times 10^9/l</math>, Hb <math>\geq 8,5</math> g/dl, IR <math>\leq 2,3</math>; czas protrombinowy <math>\leq 6s</math>),</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie wątroby (albuminy <math>\geq 2,8</math> g/dl, bilirubina całkowita <math>\leq 3</math> mg/dl, ALAT i ASPAT <math>\leq 5</math> x górnej granicy normy)</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek (poziom kreatyniny <math>\leq 1,5</math> x górnej granicy normy)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia celowana lub inne leczenie systemowe.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> (N=602) SOR: 299 PLB: 303, w tym pacjenci z przerzutami poza wątrobę: SOR: 159 (53%) PLB: 150 (50%).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>czas do objawowej progresji (TTP).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do radiologicznej progresji (TTP)</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (OCR; CR + PR+ SD).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>

\*publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu.

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [opracowanie własne na podstawie publikacji Llovet 2008].

Punkt końcowy	Badanie SHARP
Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu.
Czas do objawowej progresji	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji objawowej (zmniejszenie o $\geq 4$ punkty odpowiedzi pacjenta wg kwestionariusza FHSI8 w stosunku do wartości początkowej, którą to zmianę potwierdzono 3 tygodnie później albo pogorszenie stanu sprawności do 4 stopnia wg ECOG lub zgonu).
Czas do radiologicznej progresji	Czas od randomizacji do progresji choroby (wg RECIST) na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego. Dane pacjentów bez progresji, którzy zmarli ucinano (cenzorowano).
Wskaźnik kontroli choroby	Procent pacjentów z najlepszą oceną całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby (wg RECIST), które utrzymywały się $\geq 28$ dni po pierwszej przeprowadzonej ocenie na podstawie niezależnego przeglądu radiologicznego.
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane wg NCI-CTC (3,0), oceniano na podstawie dokumentacji, testów laboratoryjnych (hematologicznych i biochemicznych), badania fizykalnego oraz pomiaru parametrów życiowych.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 RCT (SHARP), w którego ocenie jakości zastosowano skalę Jadad oraz omówiono jego inne elementy metodyki. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 12 badań o niższej wiarygodności, których metodykę opisano ogólnie.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące jakości badania SHARP, w tym zidentyfikowane ograniczenia:

- poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – najwyższy dostępny dowód naukowy (poziom: II A) dotyczący skuteczności klinicznej sorafenibu w przedmiotowym wskazaniu.
- procedurę randomizacji (scentralizowana) wykonano komputerowo w stosunku 1:1 (do osiągnięcia równowagi pomiędzy grupami). Przed randomizacją dokonano stratyfikacji pacjentów według regionu, stanu sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2) oraz obecności lub braku makroskopowego nacieku naczyń (żyły wrotnej lub jej gałęzi) lub przerzutów poza wątrobę.
- nie opisano sposobu zaślepienia pacjentów ani badaczy, podano tylko informację o podwójnym zaślepieniu, w związku z czym badanie powinno zostać ocenione na 4/5 w skali Jadad, a nie jak to ocenili autorzy AKL wnioskodawcy 5/5.
- placebo dopasowywano do leczenia.
- badanie przeprowadzono w grupach równoległych. Grupy pacjentów, którym podawano sorafenib lub placebo były porównywalne klinicznie i demograficznie. Pomiędzy nimi nie wykazano istotnych różnic pod względem demograficznym i klinicznym (przyczyn i ciężkości choroby wątroby, wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, czynników prognostycznych, stanu sprawności ECOG, stopnia zaawansowania nowotworu wg kryteriów barcelońskich), a także średniego początkowego poziomu albuminy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej. Przejście z grupy placebo do grupy stosującej sorafenib nie było dozwolone przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy przeżycia.
- w analizie skuteczności klinicznej przeprowadzono analizę *intention-to-treat* (ITT), czyli włączono wszystkich randomizowanych do badania pacjentów. Analizę bezpieczeństwa wykonano na populacji, która otrzymała, co najmniej jedną dawkę leku lub placebo.
- opisano liczbę i przyczyny wykluczenia pacjentów w trakcie badania. Z analizy bezpieczeństwa w grupie SOR wyłączono 2 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego oraz naruszenia protokołu, a w grupie PLC w wyniku naruszenia protokołu badania.
- w badaniu zaplanowano przeprowadzenie 2 formalnych wstępnych analizy (po ok. 170 i 300 zgonach) oraz 1 ostatecznej analizy dla wyniku przeżycie całkowite (pierwszorzędowy punkt końcowy). Zakładając jednostronny błąd I typu: 0,02, randomizację według 1:1 pomiędzy grupami sorafenibu i placebo, medianę całkowitego przeżycia 7 miesięcy w grupie placebo oszacowano, że uzyskanie 424 zgonów łącznie w obu grupach pozwoli z 90% mocą wskazać 40% wzrost całkowitego przeżycia w grupie sorafenibu. W związku z czym do badania powinno się włączyć ok. 560 pacjentów. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 602 chorych, 299 do grupy sorafenibu i 303 do placebo. Badanie zaprojektowano, żeby uzyskać potencjalną skuteczność leku, unikając omyłkowych wyników zgonów niezwiązanych z progresją nowotworu.
- w publikacji Llovet 2008 przedstawiono wyniki po 2. analizie wstępnej, które cenzorowano (odcięto) w dniu 17.10.2006 r., po wystąpieniu 321 zgonów. Na podstawie m.in. uzyskanych danych dotyczących całkowitego przeżycia komitet monitorujący badanie zalecił jego zakończenie w lutym 2007 r., w związku z czym wyniki niniejszej publikacji uznawano za wyniki końcowe badania.
- w publikacji Bruix 2012 przedstawiono analizę w podgrupach, które wyodrębniono według: rozrostu guza (brak/obecność makroskopowego nacieku naczyń i/lub przerzuty poza wątrobę), stanu sprawności ECOG (0, 1-2) oraz post hoc czynników etiologicznych (HCV, HBV, alkohol), stanu zaawansowania wg kryteriów barcelońskich (B, C/D) i wcześniejszych terapii (leczenia chirurgicznego, TACE). Badania nie zaprojektowano do określenia wyników w analizie subpopulacji pacjentów, w związku z czym podgrupy stosujące sorafenib lub placebo porównano bardziej opisowo niż statystycznie. Jak w każdej analizie post hoc, siła statystyczna spada wraz ze zmniejszaniem się wielkości próby, tym samym ograniczając możliwość formalnej oceny statystycznej w grupach o małej liczbie chorych. W związku z czym dla celów niniejszej analizy retrospektywnej nie przeprowadzono testów statystycznych, podano tylko wartości HR i 95% przedział ufności oszacowane na podstawie analizy regresji Coxa dotyczącej leczenia w modelu.

Nie można jednoznacznie stwierdzić czy wyniki z badania SHARP można uogólnić na populację polską. Większość pacjentów rekrutowano w Europie, w tym w 4 polskich ośrodkach. Kryteria włączenia do niniejszego badania są w większości podobne do kryteriów kwalifikacji pacjentów do

leczenia w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego. Jednak badanie obejmowało szerszą grupę pacjentów (np. 51,3% osób z przerzutami poza wątrobę, 7,6% chorych z 2 stopniem sprawności wg ECOG czy 2,8% osób stosujących wcześniej systemowe leczenie przeciwnowotworowe), niż ta, która aktualnie ma możliwość leczenia w ramach przedmiotowego programu. Dawkowanie leków w badaniu jest zgodne z ChPL Nexavar<sup>®</sup>, a postępowanie diagnostyczne zbieżne z obecną praktyką kliniczną (Szczeklik 2011). Wątpliwości budzi jednak fakt, iż w badaniu nie podano informacji o stosowanym leczeniu objawowym, ponieważ nie wydaje się, by pacjenci mogli nie otrzymywać np. leków przeciwbólowych czy łagodzących inne objawy choroby.

Autorzy AKL wnioskodawcy wskazali następujące ograniczenia badania SHARP: „pozwała wprowadzić na wykazanie różnic w skuteczności klinicznej, jednak wnioski należy traktować z ostrożnością do czasu pojawienia się kolejnych badań klinicznych.” „Na podstawie dostępnych informacji pełna ocena profilu bezpieczeństwa nie jest możliwa, głównie z uwagi na małą liczebnie próbę badaną. Dostępne publikacje wystarczają do określenia częstości występowania działań niepożądanych typowych dla sorafenibu, natomiast nie pozwalają na określenie ryzyka rzadkich działań niepożądanych.” „Dodatkowym ograniczeniem prezentowanej analizy jest brak oceny jakości życia pacjentów w okresie przed i po wystąpieniu progresji.”

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej, z wyjątkiem analizy bezpieczeństwa opartej na badaniach eksperymentalnych (II fazy) i obserwacyjnych, której to wyniki podano w formie tabelarycznej. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników, ponieważ do AKL wnioskodawcy włączono 1 RCT. Mała liczba badań jest ograniczeniem wskazanym przez autorów AKL wnioskodawcy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Nie można jednoznacznie stwierdzić czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku nad placebo, a nie technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

**W związku z faktem, iż sorafenib oceniono w Agencji w czerwcu 2010 r. a ówczesną analizę weryfikacyjną oparto również na wynikach badania SHARP, w niniejszej AWA tabelarycznie i opisowo podano tylko te wyniki kliniczne, które bezpośrednio odnoszą się do głównej subpopulacji, o którą ma zostać rozszerzony program lekowy, czyli pacjentów z przerzutami poza wątrobę** (dla porównania uwzględniono także wyniki dla pacjentów bez przerzutów poza wątrobą). Natomiast wyniki dotyczące populacji ogólnej, czyli pacjentów z zaawansowanym RW, którzy nie kwalifikowali się do leczenia miejscowego lub mieli progresję po leczeniu chirurgicznym lub miejscowo-regionalnym w celu przypomnienia przedstawiono jedynie w formie opisowej.

W badaniu SHARP (Llovet 2008) w populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść SOR vs PLC** odnośnie:

- zmniejszenia ryzyka śmiertelności po 6 miesiącach obserwacji (RR=0,81 [95% CI: 0,70; 0,95]),
- zwiększenia: przeżycia całkowitego po 12 miesiącach obserwacji (RR=1,34 [95% CI: 1,09; 1,64]), przeżycia wolnego od progresji choroby po 4 miesiącach obserwacji (RR=1,48 [95% CI: 1,26; 1,73]) oraz 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]), czasu przeżycia całkowitego dostosowanego do czynników prognostycznych<sup>1</sup> (HR=0,73 [95% CI: 0,58; 0,92]) oraz czasu do progresji radiologicznej (HR=0,58 [95% CI: 0,45; 0,74]),

Znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w stosunku do: czasu do progresji objawowej (HR= 1,08 [95% CI: 0,88; 1,31]), częściowej odpowiedzi po 12 miesiącach obserwacji

<sup>1</sup> Stan sprawności ECOG, obecność/brak makroskopowego nacieku naczyń, zasięgu guza (obecność lub brak nacieku naczyń i/lub rozprzestrzenianie poza wątrobą), stan wg Child-Pugh i wartość początkowa mediany  $\alpha$ -fetoprotein, albumin, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej.



(RR= 3,55 [95% CI: 0,74; 16,93]), stabilizacji choroby po 12 miesiącach obserwacji (RR=1,05 [95% CI: 0,94; 1,17]), W żadnej z grup nie zaobserwowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych w subpopulacji z/bez rozszewu choroby** [wg tab. 17 i 20 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Publikacja	RW, rozszew nowotworu	SOR		PLC		HR (95% CI)
			n (N=299)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n (N=303)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Czas przeżycia całkowitego	Bruix 2012	tak	159	8,9	150	8,3	0,85 (0,64; 1,15)
		nie	140	14,1	153	7,9	0,55 (0,39; 0,77)
<b>tak</b>		<b>159</b>	<b>5,3</b>	<b>150</b>	<b>2,7</b>	<b>0,58 (0,42; 0,81)</b>	
nie		140	5,8	153	4,0	0,54 (0,37; 0,79)	
Czas do progresji choroby							

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych w subpopulacji z/bez rozszewu choroby** [wg tab. 22 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Publikacja	RW, rozszew nowotworu	SOR		PLC		RR [95% CI]	NNT (95% CI)
			n (N=299)	%	n (N=303)	%		
Dobra kontrola choroby	Bruix 2012	tak	159	44,0	150	28,0	1,57 (1,15; 2,15)	6,24 (3,76; 18,24)
		nie	140	42,9	153	35,5	1,21 (0,91; 1,62)	nd

Powyższe **wyniki** dotyczące **subpopulacji pacjentów z rozszewem choroby sugerują, że SOR vs PLC wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa kontrolę choroby** oraz nie wpływa w znaczący sposób na czas całkowitego przeżycia.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** w grupie przyjmującej SOR vs PLC wykazano **istotnie statystycznie**:

- **większą częstość występowania**: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=1,54 [95% CI: 1,37; 1,75]), zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych [RR=3,78 [95% CI: 2,42; 5,95]), przerw w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,47 [95% CI: 1,19; 1,83]), zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku powodującego zaprzestanie leczenia (RR=2,30 [95% CI: 1,30; 4,12]), a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych:
  - w jakimkolwiek stopniu toksyczności: biegunki (RR=3,57 [95% CI: 2,53; 5,09]), utraty wagi (RR=9,15 [95% CI: 3,00; 28,19]), zespołu ręka-stopa (RR=7,00 [95% CI: 3,61; 13,71]), łysienia (RR=7,12 [95% CI: 3,16; 16,17]), suchości skóry (RR=2,03 [95% CI: 1,05; 3,95]), innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (RR=5,08 [95% CI: 1,60; 16,30]), niedożywienia i utraty łaknienia (RR=4,75 [95% CI: 2,40; 9,47]), bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia (RR=2,71 [95% CI: 1,31; 5,65]), zmiany głosu (RR=6,10 [95% CI: 1,95; 19,27]), nadciśnienia (RR=2,54 [95% CI: 1,03; 6,28]);
  - w 3 stopniu toksyczności: utraty wagi (OR<sub>PETO</sub> =7,46 [95% CI: 1,53; 38,13]), zespołu ręka-stopa (RR=8,13 [95% CI: 2,65; 25,21]), biegunki (RR=4,07 [95% CI: 1,74; 9,58]);
  - nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: hipofosfatemii w 3 stopniu toksyczności (RR=5,59 [95% CI: 2,38; 13,15]), trombocytopenii 3 lub 4 stopnia toksyczności (RR=4,07 [95% CI: 1,16; 14,27]);
- **mniejszą częstość występowania**: zgonu niezwiązanego z progresją choroby (w okresie 30 dni od ostatniej dawki leku) (RR=0,46 [95% CI: 0,24; 0,85]).

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,97 [95% CI: 0,76; 1,24]), wycofania z badania z powodu radiologicznej lub objawowej progresji (RR=1,00 [95% CI: 0,73; 1,37]), jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,95 [95% CI: 0,81; 1,10]), ciężkich zdarzeń niepożądanych wątrobowo-

żółciowych (RR=1,24 [95% CI: 0,77; 2,01]), ciężkich epizodów krwotocznych (RR=0,70 [95% CI: 0,44; 1,11]), ciężkich krwawień żyłaków (RR=0,51 [95% CI: 0,20; 1,29]), ciężkich niewydolności nerek (RR=0,34 [95% CI: 0,10; 1,14]), ciężkich zawałów lub niedokrwienia serca (RR=3,05 [95% CI: 0,90; 10,35]), niewydolności wątroby (RR=1,42 [95% CI: 0,76; 2,68]), wodobrzusza (RR=1,27 [95% CI: 0,62; 2,63]), zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [RR=1,03 [95% CI: 0,84; 1,27]], a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych: w jakimkolwiek stopniu toksyczności, tj.: świądu (RR=1,16 [95% CI: 0,67; 2,03]), wysypki (RR=1,48 [95% CI: 0,98; 2,23]), nudności (RR=1,40 [95% CI: 0,85; 2,30]), wymiotów (RR=1,69 [95% CI: 0,77; 3,74]), dysfunkcji wątroby (OR<sub>PETO</sub>=7,57 [95% CI: 0,78; 73,01]), krwawienia (RR=1,78 [95% CI: 0,90; 3,51]); w 3 stopniu toksyczności, tj.: zmęczenia (RR=1,02 [95% CI: 0,42; 2,45]), świądu (OR<sub>PETO</sub>=0,14 [95% CI: 0,01; 1,32]), wysypki (OR<sub>PETO</sub>=7,57 [95% CI: 0,78; 73,01]), innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych (OR<sub>PETO</sub>=7,57 [95% CI: 0,78; 73,01]), niedożywienia i utraty łaknienia (RR=1,02 [95% CI: 0,24; 4,38]), nudności (RR=1,02 [95% CI: 0,24; 4,38]), wymiotów (RR=1,02 [95% CI: 0,24; 4,38]), nadciśnienia (RR=2,03 [95% CI: 0,56; 7,37]), dysfunkcji wątroby (OR<sub>PETO</sub>=7,57 [95% CI: 0,78; 73,01]), bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia (RR=2,03 [95% CI: 0,56; 7,37]), krwawienia (RR=1,02 [95% CI: 0,24; 4,38]) oraz 4 stopnia toksyczności, tj.: zmęczenia (RR=1,02 [95% CI: 0,24; 4,38]), krwawienia (OR<sub>PETO</sub>=0,14 [95% CI: 0,01; 1,32]).

W badaniach o niższej wiarygodności **po leczeniu sorafenibem** u pacjentów z RW **najczęściej obserwowano zdarzeniami niepożądanymi związane z układem pokarmowym**, tj.: biegunka (32,1-73,5%<sup>2</sup>), anoreksja (24-42%), utrata wagi (24,1-38,2%), ból brzucha (21,5-28%), nudności (23,5%<sup>3</sup>), **skórą**, tj.: zespół dłoniowo-podeszwy (23,5-47,5%<sup>2</sup>), suchość skóry (50%), wysypka/złuszczenie (27,4-29,4%<sup>2</sup>), zapalenie błony śluzowej (21,5%), łysienie (20,6%), a także **zmęczenie** (29,9-66%<sup>2</sup>), ból (24-41,2%), zaburzenia czynności wątroby/niewydolność (26-52,9%), podwyższona aktywność lipazy (35,3%), **nadciśnienie** (20,6-31,3%<sup>2</sup>), dekompensacja czynności wątroby (20%), żółtaczką (18,1%) (Di Constanzo 2012, Zugazagoitia 2012, Betingier 2012, Hollebecque 2011, Welker 2010, Ozenne 2010, Worns 2009, Abou-Alfa 2006). Po stosowaniu sorafenibu raportowano także przypadki: hiperbilirubinemii (67-86%; Abou-Alfa 2011), zdarzeń oddziałujących na wątrobę (49,2%; Zugazagoitia 2012), a także **pojedyncze zgony w wyniku krwotoku śródczaszkowego** (DiConstanzo 2012, Abou-Alfa 2006) oraz **krwotoku przewodu pokarmowego** (Abou-Alfa 2006). Leczenie sorafenibem przerywano z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego u 11,76-25% pacjentów (DiConstanzo 2012, Zugazagoitia 2012, Hollebecque 2011, Welker 2010, Abou-Alfa 2006).

Powyżej nie opisano wyników z publikacji Abou-Alfa 2011 (analiza retrospektywna badania Abou-Alfa 2006), Pinter 2011 (brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych) oraz Abou-Alfa 2008, Cabrere 2008, Castroagudin 2008, Massa 2009 (abstrakty).

Zgodnie z ChPL Nexavar® najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu sorafenibem są: biegunka, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy. Natomiast najpoważniejsze działania niepożądane obejmują: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W związku z raportowanymi zdarzeniami i działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu sorafenibem FDA dokonało aktualizacji oznakowania bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Nexavar w następującym zakresie:

- w oparciu o wyniki nowych badań klinicznych **zastoinową niewydolność serca** przeniesiono do powszechnych działań niepożądanych, a **syndrom Stevensa-Johnsona, nadczynność tarczycy** oraz **chorobę tkanki śródmiąższowej płuc** dodano do działań niepożądanych o mniejszej częstotliwości występowania (październik 2010 r.);
- dodano nowe postmarketingowe działania niepożądane takie jak: **obrzęk naczynioruchowy** oraz **zapalenie wątroby związane z leczeniem** (marzec 2011);
- rozszerzono postmarketingowe działania niepożądane o **toksyczną nekrolizę naskórka** i **syndrom Stevens-Johnsona**, do częstych (od 1 do <10%) działań niepożądanych (wyniki badań

<sup>2</sup> obserwowano u 100% pacjentów (badanie Sacco 2012).

<sup>3</sup> obserwowano u 82% chorych (badanie Sacco 2012).

klinicznych) 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/paklitaksemem i gemcytabiną/cisplatiną w dawkach zalecanych w leczeniu raka płaskonabłonkowego płuc (październik 2011 r.) [AKL wnioskodawcy, strona FDA];

- do działań niepożądanych dodano **hipokalcemię** w oparciu o wyniki nowych badań klinicznych oraz obrzęk naczynioruchowy, **reakcję anafilaktyczną oraz rabdomiolizę** na podstawie doświadczeń postmarketingowych. Część dotycząca 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** (sierpień 2012 r.) [strona FDA].

W AKL wnioskodawcy podano także informacje z raportu MHRA (zgłoszenia pracowników medycznych, jak i pacjentów), z którego wynika, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi potencjalnie mogącymi wystąpić po terapii sorafenibem są: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, choroby skóry.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o przegląd systematyczny do, którego włączono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (III fazy) porównujące sorafenib z placebo (SHARP).

W niniejszym badaniu w populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SOR vs PLC odnośnie: zmniejszenia ryzyka śmiertelności po 6 miesiącach obserwacji, zwiększenia: przeżycia całkowitego po 12 miesiącach obserwacji, przeżycia wolnego od progresji choroby po 4 miesiącach obserwacji oraz dobrej kontroli choroby, a także wydłużenia: czasu przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji radiologicznej. Znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w stosunku do: czasu do progresji objawowej, częściowej odpowiedzi po 12 miesiącach obserwacji i stabilizacji choroby po 12 miesiącach obserwacji.

Wyniki analizy post hoc badania SHARP dla **subpopulacji pacjentów z rozsiewem choroby** (główna populacja, o którą wnioskodawca chce rozszerzyć program lekowy) sugerują, że SOR vs PLC wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa kontrolę choroby oraz nie wpływa w znaczący sposób na czas całkowitego przeżycia.

W populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** w grupie przyjmującej SOR vs PLC wykazano istotnie statystycznie: większą częstość występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, przerw w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku powodującego 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 toksyczności oraz utraty wagi, zespołu ręka-stopa, biegunki w jakimkolwiek stopniu oraz 3 stopniu toksyczności, a także nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: hipofosfatemii w 3 stopniu toksyczności i trombocytopenii 3 lub 4 stopnia toksyczności. W grupie przyjmującej SOR vs PLC 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 odnośnie: 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.

Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących stosowania SOR w RW są zgodne z wnioskami autorów AKL wnioskodawcy. Terapia SOR vs PLC wydłuża przeżycie całkowite oraz zwiększa kontrolę choroby u pacjentów z zaawansowanym RW. Jej stosowane jest

także związane ze wzrostem ryzyka zespołu dłoniowo-podeszwowego, nadciśnienia tętniczego, biegunki i częstszym występowaniem zmęczenia oraz anoreksji. Dodatkowo wykazano, że leczenie SOR związane jest ze zwiększeniem ryzyka niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz hematologicznych, tj. neutropenii, trombocytopenii, limfopenii, z wyjątkiem anemii, której ryzyko wystąpienia zmniejszało się.

W badaniach o niższej wiarygodności po leczeniu SOR u pacjentów z RW najczęściej obserwowano zdarzeniami niepożądanymi związane z układem pokarmowym i skórą, a także zmęczenie, ból, zaburzenia czynności wątroby/niewydolność, podwyższoną aktywność lipazy, nadciśnienie, dekompensację czynności wątroby, żółtaczkę. Po stosowaniu SOR raportowano także pojedyncze przypadki: zgonów w wyniku krwotoku śródczaszkowego oraz krwotoku przewodu pokarmowego.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie badań ekonomicznych w bazach: PubMed i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR) (w dniu 27.08.2012 r.), w wyniku którego odnaleziono publikacje: Carr 2010, Muszbek 2008 i Vitale 2010. Poniżej przedstawiono informacje z niniejszych badań i raportu Connock 2009 odnalezionego przez analityków AOTM, z wyjątkiem Vitale 2010, które dotyczyło innej populacji (pacjenci z RW spełniający kryterium Milana z wyrównaną marskością wątroby oczekujący na transplantację wątroby).

Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg tab. 60 AE wnioskodawcy i Connock 2009].

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Carr 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals	USA	SOR vs BSC (pacjenci zaawansowanym RW).	Analiza: kosztów-efektywności. Perspektywa: ubezpieczyciela (US <i>third-party-payer perspective</i> ). Horyzont czasowy: 14 lat. Źródło danych o skuteczności: badanie SHARP. Koszty: leków, wizyt u lekarza, testów laboratoryjnych, badań obrazowych i hospitalizacji.	<b>Wyniki:</b> LYG: 1,58 dla SOR i 1,05 dla BSC. Koszty: 40 639 US\$ dla SOR i 804 US\$ dla BSC. ICER: 62 473\$ US\$/LYG. <b>Wnioski:</b> SOR jest technologią kosztowo efektywną w porównaniu z BSC w RW.
<b>Connock 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych.	Wielka Brytania	SOR vs BSC (pacjenci zaawansowanym RW).	Analiza: kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa: płatnika (NHS). Horyzont czasowy: 14 lat. Źródło danych o skuteczności: badanie SHARP. Koszty: SOR, leczenia w poszczególnych stanach i działań nieporządnym.	<b>Wyniki:</b> Różnica w efektach: 0,51 LYG i 0,36 QALY (SOR vs BSC). ICER: 45 502 £/LYG, ICUR: 64 754 £/QALYG. <b>Wnioski:</b> SOR nie jest technologią kosztowo efektywną dla płatnika.
<b>Muszbek 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Kanada	SOR vs BSC (pacjenci zaawansowanym RW).	Analiza: kosztów-efektywności. Perspektywa: służby zdrowia. Horyzont czasowy: 14 lat. Źródło danych o skuteczności: badanie SHARP. Koszty: leków, wizyt u lekarza, testów laboratoryjnych, badań obrazowych i hospitalizacji.	<b>Wyniki:</b> LYG: 1,52 dla SOR i 1,03 dla BSC. Koszty: 47 272 Can\$ dla SOR i 10 309 Can\$ dla BSC. ICER: 75 759 Can\$/LYG. <b>Wnioski:</b> SOR jest technologią kosztowo efektywną w porównaniu z BSC w RW.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy:** opracowanie modelu ekonomicznego umożliwiającego ocenę opłacalności stosowania sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu RW w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w Polsce.



**Technika analityczna:** analiza kosztów-efektywności i analiza kosztów-konsekwencji. Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali, że nie przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności w związku z faktem, iż nie odnaleziono wartości użyteczności odpowiadających stanom zdrowia w modelu.

**Porównywane interwencje:** sorafenib vs BSC (brak aktywnego leczenia; odpowiada PLC z badania SHARP – patrz uwaga w pkt. 3.3.1.4. niniejszej AWA).

**Perspektywa:** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta). Ze względu na sposób finansowania opcji terapeutycznych jedynymi kosztami ponoszonymi przez pacjentów i różnicującymi obie perspektywy są koszty działań niepożądanych (współpłacenie za leki stosowane w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych).

**Horyzont czasowy:** dożywni (14 lat od momentu rozpoczęcia terapii). W modelu istnieje możliwość wybrania innych rocznych horyzontów (od 1. roku do 20 lat).

**Dyskontowanie:** 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych występujących po upływie 1 roku.

**Koszty:** leków (sorafenibu i innych stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych), monitorowania pacjenta i opieki standardowej oraz hospitalizacji i opieki paliatywnej.

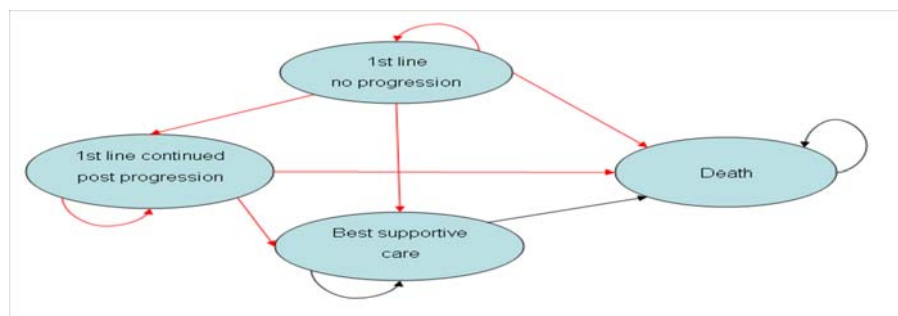
**Model:** Markowa (Microsoft Excel) zagraniczny dostosowywany do warunków polskich (09.02.2009 r.) pod względem zużywanych zasobów i kosztów, **aktualizowany (12.09.2012 r.)**.

Wyróżniono w nim 4 stany zdrowia:

1. leczenie pierwszego rzutu – bez progresji,
2. leczenie pierwszego rzutu – progresja,
3. BSC – progresja choroby,
4. zgon.

Przyjęto, że pacjenci otrzymują leczenie pierwszego rzutu (sorafenib lub BSC) do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych. Po stwierdzeniu progresji pacjenci mogą kontynuować leczenie pierwszego rzutu lub zmienić leczenie na BSC (opiekę paliatywną). W każdym ze stanów może nastąpić zgon pacjenta zgodnie z ogólną śmiertelnością (z dowolnej przyczyny).

Rys. 1 Schemat modelu Markowa.



Prawdopodobieństwa przejść w modelu wyliczono na podstawie danych pacjentów z badania SHARP. Czas do progresji choroby i przeżycie całkowite obliczono dostosowując rozkład do danych o losach pacjentów (krzywych Kaplana-Meiera). Założono, że prawdopodobieństwa przejścia dotyczące zgonu lub wystąpienia progresji choroby zależą od liczby miesięcy, jakie upłynęły od rozpoczęcia leczenia, a zatem zmieniają się wraz z każdym cyklem.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg AE wnioskodawcy i dołączonego modelu].

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Dane kliniczne (średnia +SD)</b>		
TTP – Sorafenib (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	4,822 (0,983)	Oszacowano na podstawie danych z badania SHARP
TTP – BSC (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	4,513 (0,804)	
OS – Sorafenib (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	5,791 (1,147)	

OS – BSC (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	5,465 (1,019)	
Częstość zdarzeń niepożądanych <sup>A</sup> – sorafenib (parametry rozkładu beta)	0,061 (0,005)	
Częstość zdarzeń niepożądanych <sup>A</sup> – BSC (parametry rozkładu beta)	0,044 (0,0045)	
Odsetek pacjentów, u których leczenie SOR kontynuowano pomimo wystąpienia progresji	54,52%	
Średnia rzeczywista dawka dzienna SOR	710,5 mg	
<b>Koszty jednostkowe (wartość punktu x cena za punkt) – perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna</b>		
Średni miesięczny (30 dni) koszt SOR	██████████/15 944,57 <sup>C</sup> PLN	Informacje od firmy Bayer/obwieszczenie MZ z dnia 28.06.2012 r.
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna (5.01.01.1240002) <sup>D</sup>	69,79 PLN (7 x 9,97)	Zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ, informator o umowach NFZ
Wizyta pielęgniarki	2,22 <sup>E</sup> PLN	nie odnaleziono w źródle podanym przez autorów AE
Wizyta ambulatoryjna związana z realizacją programu (5.08.06.0000004)	104,00 PLN (2 x 52,00)	Zarządzenie NFZ 59/2011/DGL, informator o umowach NFZ
Koszty diagnostyki w ramach programu (na miesiąc)	166,05 PLN (3,19 x 52,00)	Zarządzenie NFZ 59/2011/DGL, informator o umowach NFZ
Przewlekła choroba wątroby z powikłaniami (5.51.01.0007017)	5 096,00 PLN (98 x 52,00)	Zarządzenie NFZ 90/2011/DSOZ, informator o umowach NFZ
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu) (5.03.00.0000073)	563,19 PLN (65 x 8,66)	Zarządzenie NFZ 96/2011/DSOZ, informator o umowach NFZ
Intensywna opieka medyczna (5 dni opieki na oddziale intensywnej terapii) (5.53.01.0003044)	15 841,37 PLN (60,99 x 51,95)	nie odnaleziono w źródle podanym przez autorów AE
Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych po SOR (miesięczny)	419 <sup>F</sup> /437 <sup>G</sup> PLN	badanie kwestionariuszowe (zużycie zasobów), Zarządzenia NFZ, obwieszczenie MZ z dnia 28.06.2012 r., strona MP (koszty), badanie SHARP, dane firmy Bayer z 2007 r. (częstość zdarzeń)
Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych po BSC (miesięczny)	347 <sup>F</sup> /380 <sup>G</sup> PLN	

<sup>A</sup> uwzględniono zdarzenia 3 i 4 stopnia toksyczności, które badacze uznali za spowodowane leczeniem, obserwowane u  $\geq 10\%$  pacjentów otrzymujących SOR (zgodnie z danymi firmy Bayer z 2007 r.); <sup>B</sup> z ██████████ RSS; <sup>C</sup> bez RSS; <sup>D</sup> zgodnie z modelem ekonomicznym i podanym źródłem niniejsza wizyta odpowiada: świadczeniu specjalistycznym 2go typu; <sup>E</sup> wartość ryczałtu po przeliczeniu na jedną wizytę; <sup>F</sup> z perspektywy NFZ; <sup>G</sup> z perspektywy wspólnej.

W AE wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

- dane dotyczące skuteczności sorafenibu pochodzące z badania SHARP można uogólnić na populację polską,
- czas do wystąpienia progresji choroby, przeżycie całkowite oraz prawdopodobieństwo redukcji dawki obserwowane w grupie sorafenibu i grupie placebo w okresie 72 tygodni można ekstrapolować do przyjętego horyzontu czasowego z założeniem rozkładu logarytmiczno-normalnego,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w kolejnych cyklach jest niezależne od zdarzeń zachodzących w cyklach poprzednich,
- BSC jest metodą leczenia najczęściej stosowaną w terapii RW, a zatem właściwym komparatorem dla sorafenibu,
- po stwierdzeniu wystąpienia progresji choroby 54,52% pacjentów leczonych sorafenibem kontynuuje leczenie przez kolejny miesiąc (na podstawie badania kwestionariuszowego),
- wartość czasu do wystąpienia progresji choroby przyjęto na podstawie badania SHARP (zgodnie z oceną badaczy),

- zużycie zasobów ocenione za pomocą badania kwestionariuszowego (6 polskich ekspertów w dziedzinie onkologii i hepatologii) jest reprezentatywne dla metod leczenia stosowanych w Polsce,
- dodatkowe koszty związane z progresją choroby u pacjentów kontynuujących leczenie sorafenibem pomimo wystąpienia progresji ponoszone są w okresie pierwszego roku (nie wymagają dyskontowania),
- działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów leczonych sorafenibem mają wpływ na dodatkowe koszty,
- częstość występowania działań niepożądanych jest stała w przyjętym horyzoncie czasowym.
- długość cyklu w modelu – miesięczny odzwierciedlający przebieg leczenia i konieczność ciągłego podawania sorafenibu.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „z uwagi na krótki czas trwania badania (72 tygodnie) dane dotyczące skuteczności wymagały ekstrapolacji z zastosowaniem rozkładu logarytmiczno-normalnego;
- z powodu braku dostępnych informacji dotyczących zużycia zasobów lub kosztów związanych z” RW „w różnych stanach zastosowanych w modelu zasięgnięto opinii ekspertów.”

**Walidacja:** „w ramach wywiadów z lekarzami” – nie opisano jej zakresu, konwergencji (model porównano z odnalezionymi publikacjami ekonomicznymi dotyczącymi nieoperacyjnego RW), nie podano informacji o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej.

**Analiza wrażliwości:** analiza jednokierunkowa (testowano zmienność poszczególnych parametrów na wyniki końcowe analizy przy założeniu wartości stanowiących granice ich zakresów zmienności) i probabilistyczna (testowano niepewność oszacowania parametrów efektywności oraz miar rozkładu wyników – średnia, SD). Przeprowadzono także analizę scenariuszy dodatkowych, w których założono, że:

- 1) koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach,
- 2) stopa dyskontowa jest równa 0% zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- 3) stopa dyskontowa jest równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 4) stopa dyskontowa jest równa 5% zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	?	W AE wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących komparatora, czyli BSC. Z pytań ujętych w badaniu kwestionariuszowym (załącznik C do AE wnioskodawcy) wynika iż, BSC to brak aktywnego leczenia. Natomiast analiza kosztów jednostkowych pozwoliła stwierdzić, że autorzy AE wliczali do kosztów BSC – koszty ambulatoryjnej opieki onkologicznej i wizytę pielęgniarki.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o rozszerzenie populacji leczonej w ramach programu lekowego, zgodnie z nowymi kryteriami włączenia – głównie o pacjentów z przerzutami poza wątrobę. Natomiast autorzy AE podali, że populację docelową określono zgodnie z kryteriami włączenia do badania SHARP. Kryteria badania są szersze niż kryteria kwalifikacji do programu lekowego, zarówno aktualnie obowiązującego, jak i proponowanego (patrz pkt. 2.5.3. i 3.3.1.3. niniejszej AWA).

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Sorafenib porównano z BSC (brak aktywnego leczenia) zgodnie z badaniem klinicznym (SHARP: SOR vs PLC).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	W związku z faktem, iż nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, autorzy AE wybrali właściwą technikę analityczną. Wątpliwości budzi nie rozważenie możliwości przeprowadzenia pomiaru jakości życia w populacji chorych lub pomiaru preferencji w populacji ogólnej.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Należy mieć na uwadze, że uwzględnione wyniki zdrowotne uzyskano w populacji szerszej niż ta, o którą podmiot odpowiedzialny chce rozszerzyć program lekowy (głównie pacjenci z przerzutami poza wątrobę, którzy stanowili ok. 51,33 % populacji włączonej do badania).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie, nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed i CEAR w dniu 23.08.2012 r.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Nie odnaleziono publikacji dotyczących jakości życia u pacjentów z nieoperacyjnym RW lub użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w modelu.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Nie, nie stwierdzono innych błędów.

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego wnioskodawcy poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy oraz wartości wejściowych i założeń dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń z aktualnym stanem faktycznym, a także wartości wejściowe dotyczących efektów klinicznych z deklarowanymi źródłami.

Model ekonomiczny wnioskodawcy jest zgodny z odnalezionymi publikacjami ekonomicznymi pod kątem: komparatora (BSC), horyzontu czasowego, uwzględnionych kosztów i źródeł danych dotyczących skuteczności. We wszystkich 3 badaniach/raportach wykonano analizę kosztów efektywności. W raporcie Connock 2009 przeprowadzono także analizę kosztów-użyteczności. Jest to publikacja, której autorzy AE wnioskodawcy nie omówili (włączono ją do AWA z 2010 r.). W niniejszym raporcie użyteczność stanów zdrowia określono przy pomocy „mapowania” jakości życia zmierzonej kwestionariuszem FACT-hep (wykorzystano algorytm opracowany przez Dobrez 2007).

Zużycie zasobów (koszty związane z leczeniem RW i leczeniem działań niepożądanych) określono na podstawie badania kwestionariuszowego. Niniejszą ankietę przeprowadzono na potrzeby przygotowania AE wnioskodawcy w 2009 r., w związku z czym uzyskane wyniki mogą odbiegać od aktualnej praktyki klinicznej. Dodatkowo populacja określona w ankiecie nie odpowiada (obejmowała m.in.: pacjentów > 18 lat, z 2 stopniem sprawności wg ECOG) kryteriom włączenia do aktualnego i



proponowanego programu lekowego (brak określenia wieku; stan sprawności: 2 wg WHO zawiera się w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu).

W AE wnioskodawcy podano, że „w modelu uwzględniono zaobserwowane w badaniu SHARP działania niepożądane (AE) stopnia 3 i 4, które badacze uznali za spowodowane leczeniem. W modelu uwzględniono tylko AE obserwowane u co najmniej 10% pacjentów leczonych sorafenibem (zgodnie z danymi firmy Bayer z roku 2007) i uznane przez ekspertów klinicznych (KOL) za mające wpływ na koszty leczenia.” Wątpliwości budzi aktualności danych, na których oparto się przy wyborze poszczególnych działań niepożądanych, a także fakt, iż nie uwzględniono ciężkich działań obserwowanych u < 10% pacjentów, które mogą wpływać na koszty ich leczenia.

W analizie wrażliwości nie rozpatrywano dawki 800 mg dla sorafenibu zgodnej z ChPL oraz włączonej do obliczeń w BIA wnioskodawcy.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SOR z BSC w 14-letnim horyzoncie czasowym [wg tab. 8 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	SOR	BSC
Liczba lat życia (LY) (średnia deterministyczna)	1,56	1,04

Efektom stosowania serafenibu w 14-letnim horyzoncie analizy jest zyskane 1,56 roku życia, a efektem dla BSC jest zyskane 1,04 roku życia.

Tabela 22. Zestawienie kosztów dla SOR vs BSC w 14-letnim horyzoncie czasowym (koszty niezdyskontowane) [wg tab. 9, 10, 50, 51 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	SOR	BSC
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków [PLN]	█	█
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej [PLN]	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych [PLN]	372	262
Koszty związane z progresją choroby [PLN]	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby [PLN]	1 331	0
Koszty łączne [PLN]	█	█
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków [PLN]	█	█
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej [PLN]	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych [PLN]	398	287
Koszty związane z progresją choroby [PLN]	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby [PLN]	1 331	0
Koszty łączne [PLN]	█	█

\* - wyniki z RSS/wyniki bez RSS.

Łączne koszty z uwzględnieniem █ na terapię sorafenibem dla jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wynoszą █, natomiast dla braku aktywnego leczenia (BSC) – █. Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego + pacjenta) łączne koszty terapii sorafenibem dla jednego pacjenta wynoszą █, natomiast dla BSC █. Łączne koszty bez RSS na terapię sorafenibem dla jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wynoszą █, natomiast dla BSC – █. Z perspektywy wspólnej

(płatnika publicznego + pacjenta) łączne koszty terapii sorafenibem dla jednego pacjenta wynoszą [REDACTED], natomiast dla BSC – [REDACTED].

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 11, 12, 52 i 53 AE wnioskodawcy].

Parametr	SOR vs BSC
Różnica wyników zdrowotnych (LYG)	0,52
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [PLN]	[REDACTED]
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]

\* - wyniki z RSS/wyniki bez RSS

**Koszt uzyskania dodatkowego roku życia** w przeliczeniu na jednego pacjenta przy zastąpieniu terapii BSC terapią SOR (współczynnik ICER) wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED], uwzględniając RSS.

Współczynnik ICER bez RSS z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED], a z perspektywy wspólnej [REDACTED].

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 11, 12, 52 i 53 AE wnioskodawcy].

Wyniki	SOR vs BSC
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN, **cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego Nexavar® z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED]

natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy testowali cenę progową w analizie wrażliwości (patrz tab. 27 niniejszej AWA).

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości, w celu oceny wpływu zmienności poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przy założeniu wartości stanowiących granice ich zakresów zmienności.

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z RSS [wg tab. 13 i 14 AE wnioskodawcy].

Zmienna				Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości				Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		[redacted]		[redacted]		Względna zmiana ICER w stosunku do sc. podstawowego [%]	
				SOR		BSC		SOR		BSC									
Nazwa	Wartość bazowa	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>																			
OS SOR	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,16	2,06	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 221	4 401	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	418	29
OS BSC	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,56	1,56	0,82	1,34	[redacted]	[redacted]	4 046	4 457	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	70	234
TTP SOR	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 319	4 269	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	81	126
Koszt opieki	272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 298	4 298	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	99	101
Koszt opieki po progresji	2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 298	4 298	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	99	101
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>																			
OS SOR	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,16	2,06	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 238	4 435	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	418	29
OS BSC	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,56	1,56	0,82	1,34	[redacted]	[redacted]	4 070	4 481	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	70	234
TTP SOR	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 345	4 291	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	81	126
Koszt opieki	272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 323	4 323	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	99	101
Koszt opieki po progresji	2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04	[redacted]	[redacted]	4 323	4 323	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	99	101

OS SOR – przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu, OS BSC – przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC, TTP SOR – czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza, koszt opieki – koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanym aktywnemu leczeniu, koszt opieki po progresji – koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanym aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby, \*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności, \*\*Wartości skrajne definiujące 95% granice przedziałów ufności parametrów rozkładu logarytmiczno-normalnego.

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez RSS [wg tab. 54 i 55 AE wnioskodawcy].

Zmienna				Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości				Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		[REDACTED]		[REDACTED]		Względna zmiana ICER w stosunku do sc. podstawowego [%]	
				SOR		BSC		SOR		BSC									
Nazwa	Wartość bazowa	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>																			
OS SOR	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,16	2,06	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 221	4 401	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	420	50
OS BSC	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	0,82	1,34	[REDACTED]	[REDACTED]	4 046	4 457	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	70	234
TTP SOR	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 319	4 269	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	81	127
Koszt opieki	272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 298	4 298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	99	100
Koszt opieki po progresji	2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 298	4 298	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	100	100
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>																			
OS SOR	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,16	2,06	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 238	4 435	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	420	50
OS BSC	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	0,82	1,34	[REDACTED]	[REDACTED]	4 070	4 481	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	70	234
TTP SOR	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 345	4 291	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	81	127
Koszt opieki	272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 323	4 323	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	99	100
Koszt opieki po progresji	2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]	4 323	4 323	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	100	100

OS SOR – przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu, OS BSC – przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC, TTP SOR – czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza, koszt opieki – koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu, koszt opieki po progresji – koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby, \*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności, \*\*Wartości skrajne definiujące 95% granice przedziałów ufności parametrów rozkładu logarytmiczno-normalnego.

Parametrami mającymi wpływ na wnioskowanie z analizy podstawowej w **wariancie z RSS** były: **przeżycie całkowite w grupie sorafenibu (OS SOR) oraz przeżycie całkowite w grupie BSC (OS BSC)**. Przy maksymalnej wartości przeżycia całkowitego w grupie sorafenibu interwencja [REDACTED] (ICER z perspektywy płatnika publicznego na poziomie [REDACTED], z perspektywy wspólnej [REDACTED], podobnie jak przy minimalnej wartości przeżycia całkowitego w grupie BSC (ICER z perspektywy płatnika publicznego na poziomie [REDACTED], z perspektywy wspólnej [REDACTED]). Zmiana pozostałych parametrów [REDACTED]

W wariantcie bez RSS zmiana żadnego z parametrów [REDACTED]

Oprócz głównej analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę dla czterech dodatkowych scenariuszy.

Tabela 27. Wyniki analizy scenariuszy dodatkowych [wg tab. 15, 16, 56 i 57 AE wnioskodawcy].

Wynik	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1*	Scenariusz 2**	Scenariusz 3***	Scenariusz 4****
<b>Z RSS</b>					
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>					
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>					
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Bez RSS</b>					
Wynik	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>					
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>					
ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* - założenie, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach modelu,

\*\* - stopa dyskontowa na poziomie 0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych,

\*\*\* - stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,

\*\*\*\* - stopa dyskontowa równa 5% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.

Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie odnośnie przyjęcia stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, gdy ICER z perspektywy płatnika publicznego spadł do poziomu [REDACTED] odpowiednio z RSS / bez RSS ([REDACTED] odpowiednio z RSS / bez RSS z perspektywy wspólnej). W żadnym z powyższych scenariuszy produkt leczniczy Nexavar® [REDACTED].

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo, iż sorafenib stanowi kosztowo efektywną alternatywę dla BSC wynosi [REDACTED].

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy było opracowanie modelu ekonomicznego umożliwiającego ocenę opłacalności stosowania sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu RW w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (BSC) w Polsce. Wykonano analizę kosztów-efektywności i analiza kosztów-konsekwencji. Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali, że nie przeprowadzili analizy kosztów-użyteczności, ponieważ nie odnaleźli publikacji dotyczących użyteczności. W niniejszej analizie przyjęto perspektywę: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym (14 lat). Uwzględniono wyniki kliniczne z badania SHARP dla populacji pacjentów z zaawansowanym RW oraz bezpośrednie koszty medyczne: leków (sorafenibu i innych stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych), monitorowania pacjenta i opieki standardowej oraz hospitalizacji i opieki paliatywnej.

Wyniki AE wnioskodawcy wykazały, że terapia sorafenibem w porównaniu z BSC [redacted] w przedmiotowym wskazaniu z **perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej**, zarówno w wariancie z **RSS** odpowiednio: [redacted], jak i **bez RSS** odpowiednio: [redacted]

Analiza wrażliwości nie zmieniała wnioskowania z analizy podstawowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy zmieniono parametr dotyczący czasu przeżycia pacjentów z grupy SOR (maksymalna wartość) i BSC (minimalna wartość).

Oszacowana przez autorów AE wnioskodawcy **cena progowa zbytu netto** produktu leczniczego Nexavar® z **perspektywy płatnika publicznego** wyniosła [redacted]

natomiast [redacted]

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego (PL) – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie wpływu na budżet (BIA) przyjęto, że populację docelową dla sorafenibu stanowią pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria włączenia/wykluczenia do PL „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”. Istotną różnicą między obecnym a nowym (proponowanym) programem lekowym (ze zmodyfikowanymi kryteriami kwalifikacji) jest przede wszystkim poszerzenie populacji docelowej o **pacjentów z przerzutami poza wątrobę**. Szczegóły odnośnie proponowanych zmian w PL znajdują się w pkt. 2.5.3 niniejszej AWA.

Oszacowanie liczby chorych na RW przez wnioskodawcę składało się z następujących kroków:

- przy pomocy regresji liniowej wyznaczono współczynniki zachorowalności na lata 2010-2015 (na podstawie danych KRN) dla osób powyżej 15 roku życia,
- obliczono liczbę nowych zachorowań na RW w Polsce w latach 2009-2015 (mnożąc wyliczone wyżej współczynniki przez liczbę osób w wieku co najmniej 15 lat – dane GUSu),
- wykorzystując krzywą przeżycia oraz współczynnik zapadalności wyznaczono liczbę osób z RW w latach 2013-2015.

Tabela 28. Sposób szacowania liczebności populacji docelowej [wg tab. 12 BIA wnioskodawcy].

Populacja	Rozpowszechnienie	Prognoza		
		2013	2014	2015
Rak wątrobowokomórkowy	x	1 693	1 616	1 539

Populacja	Rozpowszechnienie	Prognoza		
		2013	2014	2015
Stopień A w skali Child-Pugh	34%*	576	550	523
Brak wskazań do zabiegu (nieoperacyjność)	72%**	414	396	377
Rozpowszechnienie sorafenibu	■	■	■	■

\* - średnia wartość z 2 badań: Caumes 2007, Binder-Foucard 2007;

\*\* - na podstawie publikacji Cance 2000 – utożsamiono pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jest ono nieskuteczne z chorymi nieoperacyjnymi, czyli takimi, którzy nie kwalifikują się do resekcji guza, transplantacji wątroby lub zabiegów lokoregionalnych

W literaturze nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących parametrów opisujących inne niż wymienione powyżej kryteria włączenia lub wykluczenia do PL.

### Komentarz analityka AOTM:

Wnioskodawca ograniczył populację docelową do pacjentów powyżej 15 roku życia. Ograniczenie takie nie jest zasadne, nie wynika ani z PL ani z ChPL produktu leczniczego Nexavar.

Z danych otrzymanych od podmiotu odpowiedzialnego (na podstawie danych NFZ) wynika ■■■■■

W ramach BIA wnioskodawca oszacował całkowitą liczbę pacjentów z niezaawansowanym, nieoperacyjnym RW ze stopniem A w skali Child-Pugh na ok. 108 osób, co daje rozpowszechnienie sorafenibu w populacji docelowej na poziomie 35%-63% ■■■■■ Założono, że po rozszerzeniu kryteriów włączenia pacjentów do PL, rozpowszechnienie sorafenibu w populacji docelowej nie ulegnie zmianie i kształtować będzie się na najwyższym obliczonym poziomie 63%.

W oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 specjalistów z dziedziny onkologii klinicznej autorzy BIA wnioskodawcy ustalili schematy terapeutyczne stosowane w nieoperacyjnym RW oraz częstość ich stosowania. Poniższa tabela przedstawia rozpowszechnienie poszczególnych terapii wśród populacji docelowej dla PL w kolejnych latach analizy (takie samo rozpowszechnienie założono dla scenariusza uwzględniającego oraz nieuwzględniającego RSS).

Tabela 29. Prognozowana liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w latach 2013-2015, dla scenariusza aktualnego oraz prognozowanego [wg tab. 27, 30, 38 i 42 BIA wnioskodawcy].

Schemat	2013	2014	2015
Łącznie	■	■	■
<b>Scenariusz aktualny</b>			
SOR	■	■	■
D	39	37	35
DCF	186	178	169
5-FU	35	34	32
BSC	91	87	83
<b>Scenariusz prognozowany</b>			
SOR	■	■	■
D	17	16	15
DCF	81	77	74
5-FU	15	15	14
BSC	40	38	36

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Autorzy BIA wnioskodawcy nie opracowali analizy z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent), ze względu na fakt, że przy



aktualnie obowiązujących zasadach finansowania chemioterapii (katalog chemioterapii lub program lekowy) pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z ich stosowaniem.

### Horyzont czasowy

BIA wnioskodawcy obejmuje 3-letni horyzont czasowy, przy założeniu, że sorafenib będzie finansowany przez NFZ w zakresie zgodnym z poszerzonymi kryteriami włączenia do PL, począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

### Kluczowe założenia

Wnioskodawca uwzględnił następujące scenariusze:

- a. aktualny - przy założeniu, że w kolejnych latach będzie obowiązywał program lekowy w obecnej postaci (obecny kształt kryteriów włączenia/wykluczenia),
- b. prognozowany - w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o modyfikacji kryteriów włączenia do PL leczenia RW.

W obliczeniach przyjęto założenie, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia sorafenibem będą włączani do programu równomiernie w cyklach miesięcznych w okresie całego roku tzn., że w każdym miesiącu danego roku kalendarzowego terapię danym schematem będzie rozpoczynała taka sama liczba osób.

Po zwiększeniu dostępności do terapii sorafenibem będzie on zastępował najczęściej stosowane dotychczas opcje terapeutyczne: D, DCF, 5-FU i BSC. Przyjęto, że sorafenib będzie proporcjonalnie wypierał dotychczas stosowane schematy leczenia – rozkład odsetka pacjentów leczonych dostępnymi obecnie opcjami terapeutycznymi po wprowadzeniu sorafenibu, pozostanie taki sam jak aktualnie.

Czas do progresji i czas przeżycia dla pacjentów leczonych sorafenibem i najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) ustalono na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego przez wnioskodawcę, w analizie podstawowej uwzględniono dane z badania SHARP. W AKL wnioskodawcy podano wyniki z przeglądów systematycznych, w których wykazano, że schematy chemioterapii stosowane w RW takie jak: D, DCF, 5-FU nie mają potwierdzonej skuteczności w RW, a zatem przyjęto, że czasy do progresji oraz czasy przeżycia w przypadku ich stosowania są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi dla BSC.

Autorzy BIA wnioskodawcy nie odnieśli się do grupy limitowej, ale przyjęli założenie (zgodne ze stanem obecnym), że produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) utworzy samodzielną grupę limitową i sam dla siebie będzie wyznaczał podstawę limitu.

### Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- **koszt terapii sorafenibem,**
- **koszty opcjonalnych schematów postępowania, które będą wypierane przez sorafenib**
- **koszty diagnostyki** (w momencie włączania pacjentów do programu lekowego oraz dodatkowych procedur wykonywanych w momencie wystąpienia progresji),
- **koszty leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji** (opieka poradni specjalistycznej, leczenie w hospicjum domowym lub stacjonarnym).

Koszt poszczególnych schematów zależy od cen preparatów, średniej dawki oraz świadczeń dodatkowych (koszty hospitalizacji onkologicznej u dorosłych, okresowej oceny skuteczności chemioterapii, świadczeń pielęgniarstwa podstawowej opieki zdrowotnej, w tym pielęgniarstwa opieki środowiskowej). Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu RW ustalono na podstawie danych pochodzących z obwieszczenia MZ z dnia 28 czerwca 2012 r. Dawkowanie sorafenibu przyjęto na poziomie 800 mg na dobę (zgodnie z ChPL). Zużycie zasobów medycznych wchodzących w skład pozostałych schematów ustalono na podstawie badania ankietowego. Koszty jednostkowe procedur pochodzą z katalogów NFZ. Na koszt 1 cyklu chemioterapii składają się koszty leków oraz koszty monitorowania terapii. Monitorowanie terapii w ramach cyklu obejmuje ocenę skuteczności leczenia (1 wizyta ambulatoryjna) oraz wizytę pielęgniarki (1 wizyta). Miesięczny koszt leczenia paliatywnego (BSC) określono na podstawie przeprowadzonej ankiety. Obejmuje on okresową ocenę stanu pacjenta (1 wizyta ambulatoryjna) oraz wizytę pielęgniarki (1 wizyta). Poniższa tabela przedstawia ceny jednostkowe chemioterapeutyków używanych w poszczególnych schematach leczenia.

Tabela 30. Koszty jednostkowe chemioterapeutyków [wg tab. 21 BIA wnioskodawcy] – dane od podmiotu odpowiedzialnego oraz z obwieszczenia MZ z dnia 28 czerwca 2012 r.

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
Sorafenib	■
Dokсорubicyna	0,71 PLN
Cisplatyna	0,41 PLN
Fluorouracyl	0,01 PLN
Kwas folinowy	0,26 PLN

\* - cena z RSS / cena bez RSS

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty poszczególnych schematów terapeutycznych przyjęte przez autorów BIA.

Tabela 31. Koszty poszczególnych schematów terapeutycznych [wg tab. 23 BIA wnioskodawcy].

Terapia	Koszt na jednego pacjenta
D	3 183,14 PLN / cykl
DCF	3 315,48 PLN / cykl
5-FU	3 219,57 PLN / cykl
BSC	262,22 PLN / miesiąc

W BIA wnioskodawcy założono, że w momencie wystąpienia progresji ponoszony jest jednorazowy koszt związany z przeprowadzeniem diagnostyki, która ma na celu określenie stanu klinicznego oraz zaplanowanie dalszego postępowania z chorym. W analizie przyjęto, że diagnostyka progresji trwa 1 miesiąc. Po progresji pacjenci pozostają pod opieką poradni specjalistycznej albo są leczeni w hospicjum domowym lub stacjonarnym. Z powodu braku danych przyjęto, że średni koszt leczenia po progresji jest średnią arytmetyczną kosztu wszystkich trzech sposobów postępowania. Wyznaczony w ten sposób koszt ponoszony jest od momentu zakończenia diagnostyki, aż do zgonu pacjenta. Poniższa tabela przedstawia wartości poszczególnych kosztów.

Tabela 32. Koszty jednostkowe związane z diagnostyką w przypadku wystąpienia progresji oraz z leczeniem paliatywnym [wg tab. 24 BIA wnioskodawcy].

Rodzaj	Miesięczny koszt na jednego pacjenta
Dodatkowa diagnostyka związana z wystąpieniem progresji	5 728,98 PLN
Leczenie w ramach poradni specjalistycznej (p/bólowej)	2 440,82 PLN
Hospicjum domowe	4 390,27 PLN
Hospicjum stacjonarne	9 622,22 PLN
Średni koszt leczenia po wystąpieniu progresji	5 484,44 PLN

**Komentarz analityka AOTM:** ceny jednostkowe wykorzystane przez wnioskodawcę w BIA były błędnie wyliczone. Autorzy AW przy obliczaniu cen za 1 mg wykorzystali niewłaściwe ilości (mg) w opakowaniach poszczególnych produktów leczniczych. Obliczenia z wykorzystaniem prawidłowych wartości cen jednostkowych chemioterapeutyków znajdują się w części „Obliczenia własne Agencji”. Dodatkowo wartość marży hurtowej przyjęta w modelu wykorzystanym przez wnioskodawcę wynosi ■ dla sorafenibu, natomiast dla pozostałych preparatów uwzględnionych w analizie przyjęto marżę hurtową na poziomie ■

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane demograficzne, wyniki badań epidemiologicznych, rejestrów oraz innych dostępnych źródeł informacji medycznej. Wyznaczona

liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem, wynikającym z różnorodności źródeł danych.”

2. „Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących odsetka pacjentów z brakiem możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność i dlatego przyjęto odnaleziony w publikacjach odsetek pacjentów nieoperacyjnych.”
3. „Nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania w populacji niektórych stanów zdrowia stanowiących kryteria włączenia (lub wykluczenia) do programu terapeutycznego leczenia sorafenibem, stąd populacja docelowa jest najprawdopodobniej przeszacowana.”
4. „Rozpowszechnienie schematu SOR w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby leczonych pacjentów w obecnym programie lekowym. Krótki czas od wejścia w życie programu może skutkować sporym błędem estymacji liczby pacjentów leczonych sorafenibem.”
5. „Brak jest danych mówiących o odsetkach pacjentów będących na rutynowej obserwacji, w hospicjum domowym czy hospicjum stacjonarnym, jak również brak informacji jak pacjenci przechodzą z jednego sposobu leczenia do drugiego, czy ile wynosi średni czas przebywania na obserwacji czy w hospicjum. Dlatego jako koszt leczenia po progresji przyjęto koszt średni powyższych opcji.”
6. „Z powodu braku danych niemożliwe jest określenie, które z aktualnie stosowanych schematów terapeutycznych będą zastępowane przez sorafenibu. Przyjęto, że będą one wypierane proporcjonalnie do udziału w rynku.”
7. „Opcjonalne schematy terapeutyczne nie mają wykazanej skuteczności, dlatego przyjęto, że czas do progresji i czas przeżycia przy ich stosowaniu jest taki sam, jak dla leczenia objawowego (BSC).”

#### Analiza wrażliwości

Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości testującą zmienność następujących parametrów:

- liczebności populacji docelowej, w zależności od:
  - liczby pacjentów w zaawansowanym stadium RW w Polsce,
  - odsetka pacjentów z oceną A w skali Child Pugh,
  - odsetka pacjentów nieoperacyjnych,
- kosztu leczenia po progresji,
- sposobu wypierania terapii alternatywnych
- czasu do progresji i czasu przeżycia pacjentów leczonych terapią SOR.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości minimalną lub maksymalną, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości średnie. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości. Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny i maksymalny dla wydatków inkrementalnych.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Komparatorem w analizie klinicznej wybranym przez wnioskodawcę było najlepsze leczenie wspomagające (BSC) + placebo, natomiast w analizie ekonomicznej (BSC – brak aktywnego leczenia). W analizie wpływu na budżet sorafenib zastępuje następujące schematy leczenia: D, DCF, 5-FU oraz BSC, co jest zgodne z praktyką kliniczną, jednak odbiega od założeń przyjętych w analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi NFZ sorafenib w 2011 roku przyjmowało 85 pacjentów, natomiast dane z pierwszego półrocza 2012 roku wskazują na 110 pacjentów stosujących sorafenib w ramach aktualnie obowiązującego programu terapeutycznego/lekowego: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”. Ilość pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę w sc. aktualnym (bez zmian w istniejącym PL) jest niższa (szacunek na 2013 rok [redacted] niż ilość pacjentów wynikająca z danych NFZ. Dodatkowo trend wyznaczony przez wnioskodawcę dla populacji chorych na RW jest malejący, natomiast szacunki NFZ wskazują na brak zmian w ilości tych pacjentów (szacunek NFZ sięga roku 2014 – pismo: NFZ/CF/DGL/2012/073/0372/W/23356/ALA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Wnioskodawca nie odniósł się w analizie do grup limitowych, założył natomiast, że kwalifikacja leku do grupy limitowej nie ulegnie zmianie. Aktualnie sorafenib znajduje się w oddzielnej grupie limitowej i sam dla siebie wyznacza podstawę limitu.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Model dostarczony przez wnioskodawcę w arkuszu Excel nie umożliwił przeliczeń pozwalających na modyfikację cen poszczególnych leków/procedur i sprawdzenie ich wpływu na wyniki analizy. Dodatkowo wnioskodawca nie opisał w jaki sposób wyliczane były koszty poszczególnych terapii na kolejne lata analizy (podane są jedynie koszty pojedynczych cykli leczenia dla opcji terapeutycznych).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Uśrednione ceny leków, które zastępowane będą przez sorafenib zostały błędnie wyliczone. Błędy te miały jednak znikomy wpływ na wyniki analizy (koszty inkrementalne spadły o 0,32%). Obliczenia z poprawnie wyliczonymi cenami leków znajdują się w części „Obliczenia własne Agencji”.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	1693*
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w	[redacted]

przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	████████ ████████ ████████

\* - populacja chorych na RW wyliczona przez wnioskodawcę na 2013 rok.

\*\* - liczba pacjentów w programie terapeutycznym leczenia RW w poszczególnych miesiącach 2011 roku. Z danych NFZ wynika, że w 2011 roku 85 osób przyjmowało sorafenib.

Poniższe tabele przedstawiają wynik dla wariantu podstawowego z uwzględnieniem obecnie funkcjonującego (od 1 lipca 2012 roku) instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez jego uwzględnienia.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny [wg tab. 28 i 39 BIA wnioskodawcy].

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z terapią SOR [mln PLN]</b>			
Koszt terapii SOR	████████	████████	████████
W tym koszt substancji czynnej – SOR	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki	██	██	██
Koszt leczenia po progresji	██	██	██
Łączny koszt	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z terapią D [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,37	0,36	0,34
Koszt diagnostyki	0,22	0,21	0,20
Koszt leczenia po progresji	0,87	0,83	0,79
Łączny koszt	1,47	1,40	1,33
<b>Wydatki związane z terapią DCF [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	1,88	1,79	1,71
Koszt diagnostyki	1,07	1,02	0,97
Koszt leczenia po progresji	4,19	4,00	3,81
Łączny koszt	7,14	6,82	6,49
<b>Wydatki związane z terapią 5-FU [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,34	0,33	0,31
Koszt diagnostyki	0,20	0,19	0,18
Koszt leczenia po progresji	0,79	0,76	0,72
Łączny koszt	1,34	1,28	1,21
<b>Wydatki związane z BSC [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,07	0,06	0,06
Koszt diagnostyki	0,52	0,50	0,48
Koszt leczenia po progresji	2,06	1,96	1,87
Łączny koszt	2,65	2,53	2,41

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki całkowite [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	████████	████████	████████
Łączny koszt	████████	████████	████████

\* - koszty z RSS / koszty bez RSS

Łączne wydatki **płatnika publicznego (NFZ)** w scenariuszu aktualnym, wariantie podstawowym z **RSS** wyniosą: ██████████ **odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.** Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy: ██████████, natomiast łączny koszt stosowania sorafenibu (uwzględniając koszt terapii, koszt diagnostyki i koszt leczenia po progresji) kształtować się będzie na poziomie: ██████████, z czego koszt sorafenibu wyniesie: ██████████ **odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015.**

Łączne wydatki **płatnika publicznego (NFZ)** w scenariuszu aktualnym, wariantie **podstawowym bez RSS** wyniosą ██████████ **odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.** Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy ██████████, natomiast łączny koszt stosowania sorafenibu (uwzględniając koszt terapii, koszt diagnostyki i koszt leczenia po progresji) kształtować się będzie na poziomie: ██████████ z czego koszt sorafenibu wyniesie ██████████ **odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015.**

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany [wg tab. 31 i 42 BIA wnioskodawcy].

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z terapią SOR [mln PLN]</b>			
Koszt terapii SOR	████████	████████	████████
Koszt substancji czynnej – SOR	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki	██	██	██
Koszt leczenia po progresji	██	██	██
Łączny koszt	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z terapią D [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,16	0,16	0,15
Koszt diagnostyki	0,10	0,09	0,09
Koszt leczenia po progresji	0,38	0,36	0,34
Łączny koszt	<b>0,64</b>	<b>0,61</b>	<b>0,58</b>
<b>Wydatki związane z terapią DCF [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,82	0,78	0,74
Koszt diagnostyki	0,46	0,44	0,42
Koszt leczenia po progresji	1,82	1,74	1,66
Łączny koszt	<b>3,11</b>	<b>2,97</b>	<b>2,82</b>
<b>Wydatki związane z terapią 5-FU [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,15	0,14	0,14
Koszt diagnostyki	0,09	0,08	0,08



Kategoria	2013	2014	2015
Koszt leczenia po progresji	0,34	0,33	0,31
Łączny koszt	<b>0,58</b>	<b>0,56</b>	<b>0,53</b>
<b>Wydatki związane z BSC [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	0,03	0,03	0,03
Koszt diagnostyki	0,23	0,22	0,21
Koszt leczenia po progresji	0,89	0,85	0,81
Łączny koszt	<b>1,15</b>	<b>1,10</b>	<b>1,05</b>
<b>Wydatki całkowite [mln PLN]</b>			
Koszt terapii	██████████	██████████	██████████
Łączny koszt	██████████	██████████	██████████

\* - koszt z RSS / koszt bez RSS

Łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu prognozowanym, wariant podstawowy z RSS wyniosą: ██████████ odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy ██████████, natomiast łączny koszt stosowania sorafenibu (uwzględniając koszt terapii, koszt diagnostyki i koszt leczenia po progresji) kształtować się będzie na poziomie ██████████ z czego koszt sorafenibu wyniesie ██████████ odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015.

Łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) w scenariuszu prognozowanym, wariant podstawowy bez RSS wyniosą: ██████████ odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. Koszty związane z terapią (łącznie dla wszystkich schematów leczenia) wyniosą odpowiednio dla kolejnych lat analizy: ██████████, natomiast łączny koszt stosowania sorafenibu (uwzględniając koszt terapii, koszt diagnostyki i koszt leczenia po progresji) kształtować się będzie na poziomie: ██████████ z czego koszt sorafenibu wyniesie: ██████████ odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy z RSS [tab. 33 BIA wnioskodawcy].

Kategoria	2013	2014	2015
Koszt terapii (łącznie SOR, D, DCF, 5-FU i BSC) [mln PLN]	██████████	██████████	██████████
Koszt terapii SOR [mln PLN]	██████████	██████████	██████████
Koszt diagnostyki [mln PLN]	██	██	██
Koszt leczenia po progresji [mln PLN]	██	██	██
Wydatki inkrementalne łącznie [mln PLN]	██████████	██████████	██████████

\* - cena z RSS / cena bez RSS

**Koszty inkrementalne** z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wariant podstawowy z RSS ██████████ w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████, natomiast koszt terapii sorafenibem (bez uwzględnienia kosztów diagnostyki i leczenia po progresji) ██████████ odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

**Koszty inkrementalne** z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wariant podstawowy bez RSS ██████████ w kolejnych latach analizy odpowiednio o ██████████ natomiast koszt terapii sorafenibem (bez uwzględnienia kosztów diagnostyki i leczenia po progresji) ██████████, odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Autorzy BIA wnioskodawcy wykonali jednokierunkową analizę wrażliwości, aby ustalić w jakim zakresie mogą zmieniać się inkrementalne wydatki płatnika w zależności od zmian parametrów, których nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością. Analiza wrażliwości została przedstawiona jedynie w wariancie z uwzględnieniem [REDAKTOWANE] instrumentu podziału ryzyka, ale można założyć, że jej wyniki można bezpośrednio przełożyć na wariant bez RSS pod względem parametrów najbardziej wpływających na wynik analizy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości z RSS [wg tab. 36 BIA wnioskodawcy].

Parametr	Wariant analizy	Wartość /opis	2013 [mln PLN]	2014 [mln PLN]	2015 [mln PLN]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Na podstawie wyników analizy wrażliwości wnioskodawca określił wariant **minimalny (wariant D1)** i **maksymalny (wariant B2)** dla wydatków inkrementalnych.

Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wariancie **minimalnym z RSS** w kolejnych latach analizy (2013, 2014, 2015) odpowiednio o [REDAKTOWANE] natomiast w wariancie **maksymalnym z RSS** koszty inkrementalne [REDAKTOWANE] odpowiednio o [REDAKTOWANE]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia uwzględniając prawidłowo obliczone ceny jednostkowe poszczególnych produktów leczniczych (doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl oraz kwas folinowy – patrz „Koszty”). W tabeli poniżej znajdują się prawidłowo obliczone koszty poszczególnych substancji za 1 mg.

Tabela 39. Koszty jednostkowe chemioterapeutyków obliczone przez analityków AOTM – dane od podmiotu odpowiedzialnego oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 28 sierpnia 2012r.

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
Sorafenib (1 mg)	██████████
Dokсорubicyna (1 mg)	0,87 PLN
Cisplatyna (1 mg)	0,85 PLN
Fluorouracyl (1 mg)	0,016 PLN
Kwas folinowy (1 mg)	0,16 PLN

\* - koszt z RSS / koszt bez RSS

Poniższa tabela prezentuje koszty poszczególnych opcji terapeutycznych obliczone przez analityków AOTM z uwzględnieniem prawidłowych kosztów chemioterapeutyków.

Tabela 40. Koszty poszczególnych schematów terapeutycznych obliczone przez analityków AOTM.

Terapia	Koszt na jednego pacjenta
D	3 197,04 PLN / cykl
DCF	3 410,19 PLN / cykl
5-FU	3 207,44 PLN / cykl
BSC	262,22 PLN / miesiąc

Tabela poniżej zawiera koszty inkrementalne dla analizy podstawowej z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy z RSS, uwzględniające prawidłowo obliczone ceny jednostkowe produktów leczniczych

Kategoria	2013	2014	2015
Koszt terapii (łącznie SOR, D, DCF, 5-FU i BSC) [mln PLN]	████	████	████
Koszt terapii SOR [mln PLN]	████	████	████
Koszt diagnostyki [mln PLN]	█	█	█
Koszt leczenia po progresji [mln PLN]	████	██	██
Wydatki inkrementalne łącznie [mln PLN]	████	████	████

Po uwzględnieniu prawidłowych cen jednostkowych dla produktów leczniczych zastępowanych przez sorafenib **łączne wydatki inkrementalne w wariantcie podstawowym z RSS** dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015: ██████████. Przyjęcie prawidłowo wyliczonych cen spowodowało obniżenie wydatków inkrementalnych o 0,32%, przy uwzględnieniu RSS.

Tabela poniżej zawiera koszty inkrementalne dla analizy podstawowej bez RSS z prawidłowo obliczonymi cenami jednostkowymi produktów leczniczych zastępowanych przez sorafenib.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, bez RSS, uwzględniające prawidłowo obliczone ceny jednostkowe produktów leczniczych.

Kategoria	2013	2014	2015
Koszt terapii (łącznie SOR, D, DCF, 5-FU i BSC) [mln PLN]	████	████	████
Koszt terapii SOR [mln PLN]	████	████	████

Kategoria	2013	2014	2015
Koszt diagnostyki [mln PLN]	■	■	■
Koszt leczenia po progresji [mln PLN]	■	■	■
Wydatki inkrementalne łącznie [mln PLN]	■	■	■

Po uwzględnieniu prawidłowo wyliczonych cen jednostkowych dla produktów leczniczych zastępowanych przez sorafenib **łącznie wydatki inkrementalne w wariancie podstawowym bez RSS** dla płatnika publicznego wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015: ■. Przyjęcie prawidłowych cen spowodowało obniżenie wydatków inkrementalnych o 0,16%, bez uwzględnienia RSS.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy jest 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. Przyjęto, że populację docelową dla sorafenibu stanowią pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria włączenia/wykluczenia do projektu programu lekowego (poszerzonego głównie o pacjentów z przerzutami poza wątrobę). W BIA uwzględniono kategorie kosztowe, tj.: 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 oraz koszty leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji (opieka poradni specjalistycznej, leczenie w hospicjum domowym lub stacjonarnym).

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu sorafenibu zgodnie z projektem programu lekowego spowoduje **wydatków płatnika publicznego w wariancie ■ RSS o ■ i bez RSS o ■** **odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.**

Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy z uwzględnieniem RSS są zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości: ■ (w wariancie minimalnym: inkrementalne koszty ■ w latach 2013-2015) oraz ■ (w wariancie maksymalnym inkrementalne koszty ■ w latach 2013-2015).

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono.

#### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z BIA.

Tabela 43. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w latach 2011/2012)
Wykorzystanie środków zakontraktowanych – wnioskodawca proponuje pełne wykorzystanie środków przyznanych na realizację programu leczenia RW, które według danych wnioskodawcy w drugiej połowie 2011 zostały wykorzystane w 13,5%, a w pierwszej połowie 2012 roku w około 25% założonego planu rzeczowo-finansowego.	16,05 mln PLN*
<b>ŁĄCZNIE</b>	16,05 mln PLN

\* - niewykorzystane środki z dotychczasowego okresu funkcjonowania programu leczenia RW (z II kwartału 2011 i I kwartał 2012 roku).

Rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę wskazuje środki finansowe w wysokości 16,05 mln PLN. Nie odnosi się ono bezpośrednio do horyzontu analizy (2013-2015 rok), lecz jest zabiegiem jednorazowym. Wydaje się, że takie rozwiązanie nie spełnia założeń AR dlatego, że 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 rzeczowego programu.

Wdrożenie rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie 16,05 mln PLN, a całkowity [redacted] wydatków płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS wyniesie w horyzoncie analizy [redacted] bez RSS). [redacted] z RSS; [redacted] bez RSS) wnioskodawca proponuje pokryć z utrzymania kontraktów NFZ na dotychczasowym poziomie, co według niego pozwoli na finansowanie przedmiotowego programu lekowego w jego nowej (proponowanej) formie w kolejnych latach jego funkcjonowania. Wnioskodawca nie przedstawił żadnych wyliczeń związanych z tym twierdzeniem.

Podsumowując, AE wnioskodawcy nie przedstawia rozwiązań, które są w stanie pokryć całkowitych kosztów inkrementalnych związanych 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 [redacted] uwzględniając RSS [redacted] bez RSS).

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania sorafenibu w RW w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PUO 2011, 2009	Leczenie RW	Na podstawie RCT	SOR to <b>nowa możliwość</b> leczenia chemioterapeutycznego. W randomizowanym badaniu 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 wg Childa-Pugh).
PTH 2008	Leczenie RW	W oparciu o standardy AASLD i EASL z 2005 r. z modyfikacjami z 2008 r.	<b>SOR jest zalecany</b> u chorych z zaawansowanym RW, z naciekiem naczyń i rozsiewem (stopień: C).
NCCN 2012	Nowotwory wątroby i dróg żółciowych	Kategoria 1 – rekomendacja oparta o dowody naukowe o wysokim poziomie zaufania (m.in. RCT) i jednomyślne stanowisko rady NCCN	<b>SOR jest zalecany</b> w leczeniu pacjentów z RW nieoperacyjnym lub przerzutami, ze stopniem A lub B w skali Child-Pugh.
AASLD 2011	Leczenie RW	Na podstawie RCT	<b>SOR jest zalecany</b> w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji, w przypadku zachowania funkcji wątroby.
EASL i EORTC 2012	Leczenie RW	Kategoria 1A – na podstawie RCT opartych o ważnych dla pacjenta punktach końcowych (śmiertelność i całkowite przeżycie)	<b>SOR jest zalecany</b> jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, w stadium C skali barcelońskiej lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoreginalnych.
ESMO 2010	Leczenie RW	Nie określono	<b>SOR jest zalecany</b> jako terapia pierwszej linii dla pacjentów z RW z oceną C w skali barcelońskiej

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych zalecających stosowanie sorafenibu w leczeniu pacjentów z RW zaawansowanym (w tym z przerzutami) lub nieoperacyjnym.

Dodatkowo odnaleziono informację z **Prescrire International (2009, 2008)**, 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”.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NICE (Wielka Brytania) 2010</b>	sorafenib w leczeniu zaawansowanego RW	<b>Zalecenia:</b> SOR <b>nie jest rekomendowany</b> w leczeniu pacjentów z RW, którzy nie odpowiedzieli lub nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub terapii miejscowej. Pacjenci aktualnie leczeni SOR w przedmiotowym wskazaniu powinni mieć możliwość dokończenia takiego leczenia. <b>Uzasadnienie:</b> SOR vs BSC nie jest technologią kosztowo efektywną.
<b>SMC (Szkocja) 2010, 2008</b>	Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane w leczeniu RW.	<b>Zalecenia:</b> SOR <b>nie jest rekomendowany</b> do leczenia pacjentów z RW w obrębie szkockiego NHS. <b>Uzasadnienie:</b> W 1 badaniu obejmującym pacjentów z zaawansowanym RW, SOR był skuteczniejszy niż 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 były do zaakceptowania przez SMC.
<b>PTAC (Nowa Zelandia) 2009</b>	Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane w leczeniu pacjentów z RW.	<b>Zalecenia:</b> SOR <b>nie jest rekomendowany</b> do finansowania ze środków publicznych w leczeniu RW. <b>Uzasadnienie:</b> SOR jest drogim leczeniem, demonstrującym niedużą korzyść kliniczną.
<b>HAS (Francja) 2008</b>	Nexavar 200 mg, tabletki we wskazaniu: leczenie RW	<b>Zalecenia:</b> SOR <b>jest rekomendowany</b> 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 (z 65% odpłatnością). <b>Uzasadnienie:</b> SOR przynosi (niewielką) korzyść pacjentom z dobrym rokowaniem i stanem wątroby A wg Child-Pugh, którzy nie kwalifikują się do I linii leczenia chirurgicznego lub lokoregionalnego lub nie odpowiadają na ww. leczenie.
<b>PBAC (Australia) 2008</b>	Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym RW.	<b>Zalecenia:</b> SOR <b>jest rekomendowany</b> do finansowania z <b>ograniczeniem</b> do pacjentów z zaawansowanym RW (stopień C wg BCLC) ze stopniem sprawności $\geq 2$ wg WHO i klasą A wg Child-Pugh. SOR nie będzie wydawany w leczeniu adjuwantowym po resekcji, ablacji lub chemoembolizacji oraz podtrzymującym po progresji choroby. <b>Uzasadnienie:</b> Współczynnik kosztów efektywności dla SOR vs PLC był wysoki, ale uznano go za akceptowalny w sytuacji, gdy brak innych opcji terapeutycznych.

Odnaleziono 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. Znalaziono również 2 rekomendacje zalecające finansowanie niniejszej technologii medycznej w związku (niewielką) wykazaną korzyścią kliniczną oraz brakiem innych opcji terapeutycznych, w tym 1 z nich ograniczono do grupy pacjentów, którym może przynieść największą korzyść kliniczną.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące sorafenibu w leczeniu RW – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PUO, 2011, 2009	+			jedyna opcja terapeutyczna (nieznacznie wydłuża czas przeżycia u starannie wybranych chorych)
		PTH 2008	+			w leczeniu zaawansowanego RW, z naciekiem naczyń i rozsiewem (stopień C wg BCLC)
	USA	NCCN, 2012	+			w leczeniu RW nieoperacyjnym lub przerzutami, ze stopniem A lub B w skali Child-Pugh
		AASLD, 2011	+			w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości zastosowania leczenia miejscowego (zachowanie funkcji wątroby).
	Europa	EASL_EORTC, 2012	+			w leczeniu zaawansowanego RW (C wg BCLC) z klasą A w skali Child-Pugh lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoregionalnych.
		ESMO, 2010	+			w I linii leczenia zaawansowanego RW (stopień C wg BCLC)
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE, 2010			+	technologia nie jest kosztowo efektywna
	Szkocja	SMC, 2010, 2008			+	









### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie dotyczy.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib), 200 mg, 112 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990588169 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C.22.) w celu jego **rozszerzenia głównie o pacjentów z przerzutami poza wątrobę**.

Wnioskodawca poinformował, iż aktualnie produkt leczniczy [REDAKTOWANO] jednak nie przedstawił szczegółowych informacji.

Niniejszy produkt leczniczy w przedmiotowym wskazaniu oceniono w Agencji w 2010 r., w wyniku czego wydano pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej i rekomendację Prezesa AOTM odnośnie finansowania w ramach ówczesnego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

### Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (RW) to najczęstszy złośliwy nowotwór pierwotny wątroby u dorosłych (80-85%). W Europie jego zachorowalność wynosi ok. 2-5/100 000 osób rocznie (3 x częściej wśród mężczyzn). U chorych na zaawansowanego RW, którzy nie kwalifikują się lub mają progresję po leczeniu miejscowym stosuje się leczenie systemowe (chemioterapia ma na celu zwiększenie odpowiedzi na leczenie, a sorafenib nieznacznie wydłuża czas przeżycia u starannie wybranych chorych), a u pacjentów z niewydolnością wątroby staranne postępowanie objawowe.

### Alternatywne technologie medyczne

W zaawansowanym RW nieoperacyjnym lub z progresją po wcześniejszym leczeniu miejscowym najodpowiedniejszym komparatorem dla sorafenibu jest najlepsze leczenie wspomagające (wg opinii eksperckich i wytycznych klinicznych). W ww. wskazaniu stosuje się także chemioterapię (głównie dokсорubicynę), której skuteczność jest niewielka i niepoparta dowodami naukowymi (wg opinii eksperckich).

### Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy wykonano w oparciu o przegląd systematyczny, do którego włączono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne (III fazy) porównujące sorafenib z placebo (SHARP) 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, a jego wyniki ucięto (cenzorowano).

W niniejszym badaniu w populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść SOR vs PLC** odnośnie: **zmniejszenia ryzyka śmiertelności po 6 miesiącach obserwacji, zwiększenia: przeżycia całkowitego po 12 miesiącach obserwacji, przeżycia wolnego od progresji choroby po 4 miesiącach obserwacji oraz dobrej kontroli choroby**, a także **wydłużenia: czasu przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji radiologicznej**. Znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie wykazano w stosunku do: czasu do progresji objawowej, częściowej odpowiedzi po 12 miesiącach obserwacji i stabilizacji choroby po 12 miesiącach obserwacji.

Wyniki analizy post hoc badania SHARP dla **subpopulacji pacjentów z rozsiewem choroby** (główna populacja, o którą wnioskodawca chce rozszerzyć program lekowy) sugerują, że **SOR vs PLC wydłuża czas do progresji choroby i zwiększa kontrolę choroby** oraz nie wpływa w znaczący sposób na czas całkowitego przeżycia.

### Skuteczność praktyczna

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono informacji.

### Bezpieczeństwo stosowania

W populacji **pacjentów z zaawansowanym RW** (badanie SHARP) w grupie przyjmującej SOR vs PLC wykazano istotnie statystycznie: **większą częstość występowania: jakichkolwiek zdarzeń**

niepożądanych, zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, przerw w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku powodującego 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 toksyczności oraz utraty wagi, zespołu ręka-stopa, biegunki w jakimkolwiek stopniu oraz 3 stopniu toksyczności, a także nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: hipofosfatemii w 3 stopniu toksyczności i trombocytopenii 3 lub 4 stopnia toksyczności. W grupie przyjmującej SOR vs PLC 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 odnośnie: 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 wystąpienia zmniejszało się.

Wyniki badań o niższej wiarygodności są zgodne z ChPL Nexavar<sup>®</sup> wskazując, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu SOR są zdarzenia niepożądane 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.

Zgodnie z ChPL najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem AE wnioskodawcy było opracowanie modelu ekonomicznego umożliwiającego ocenę opłacalności stosowania sorafenibu (Nexavar<sup>®</sup>) w leczeniu RW w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (BSC) w Polsce. Wykonano analizę kosztów-efektywności i analiza kosztów-konsekwencji. Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali, że nie przeprowadzili analizy kosztów-użyteczności, ponieważ nie odnaleźli danych dotyczących użyteczności. W niniejszej analizie przyjęto perspektywę: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym (14 lat). Uwzględniono wyniki kliniczne z badania SHARP dla populacji pacjentów z zaawansowanym RW oraz bezpośrednio koszty medyczne: leków (sorafenibu i innych stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych), monitorowania pacjenta i opieki standardowej oraz hospitalizacji i opieki paliatywnej.

Wyniki AE wnioskodawcy wykazały, że terapia sorafenibem w porównaniu z BSC [REDAKTOWANE] w przedmiotowym wskazaniu z **perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej** zarówno w wariancie z RSS odpowiednio: [REDAKTOWANE], jak i bez RSS odpowiednio: [REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości nie zmieniała wnioskowania z analizy podstawowej, z wyjątkiem sytuacji, gdy zmieniono parametr dotyczący czasu przeżycia pacjentów z grupy SOR (maksymalna wartość) i BSC (minimalna wartość).

Autorzy AE wnioskodawcy oszacowali **cenę progową zbytu netto** produktu leczniczego Nexavar<sup>®</sup> w wysokości: [REDAKTOWANE] **z perspektywy płatnika publicznego i [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej.**

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).

Należy mieć także na uwadze, że zużycie zasobów określono na podstawie badania kwestionariuszowego (populacja pacjentów w ankiecie nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia do aktualnego i proponowanego programu lekowego).

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem BIA wnioskodawcy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0). Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto, że populację docelową dla sorafenibu stanowią pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria włączenia/wykluczenia do projektu programu lekowego (poszerzono głównie o pacjentów z przerzutami poza wątrobę). W BIA uwzględniono kategorie kosztowe, takie jak: koszt sorafenibu, koszty opcjonalnych schematów postępowania, które będą wypierane przez sorafenib, koszt diagnostyki oraz koszty leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu sorafenibu zgodnie z projektem programu lekowego spowoduje [REDAKTOWANE] **wydatków płatnika publicznego** w wariantcie z [REDAKTOWANE] **RSS** [REDAKTOWANE] i bez RSS o [REDAKTOWANE]

Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy z uwzględnieniem RSS są zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości: czas do progresji choroby i czas przeżycia (w wariantcie minimalnym: inkrementalne koszty [REDAKTOWANE] w latach 2013-2015) oraz odsetek pacjentów ze stopniem A w skali Child-Pugh (w wariantcie maksymalnym inkrementalne koszty [REDAKTOWANE] w latach 2013-2015).

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono.

## Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Znaleziono także 3 rekomendacje (brytyjska, szkocka, nowozelandzka) 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. Jedną z nich (australijska) ograniczono do stosowania u populacji pacjentów, którym może przynieść największą korzyść kliniczną.

## Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.



### 13. Źródła

AASLD 2011	Bruix J. et al., Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD Practice Guideline Received January 3, 2011; accepted January 8, 2011 DOI 10.1002/hep.24199 <a href="http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/hccupdate2010.pdf">http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/hccupdate2010.pdf</a> (dat ostatniego dostępu 03.10.2012 r.)
Abou-Alfa 2006	Ghassan K. Abou-Alfa, Lawrence Schwartz, Sergio Ricci, Dino Amadori, Armando Santoro, Arie Figer, Jacques De Greve, Jean-Yves Douillard, Chetan Lathia, Brian Schwartz, Ian Taylor, Marius Moscovici, and Leonard B. Saltz. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma J Clin Oncol 24:4293-4300. © 2006 by American Society of Clinical Oncology
Abou-Alfa 2008	Abou-Alfa GK., D. Amadori, A. Santoro, A. Figer, J. De Greve, C. Lathia, D. Voliotis, S. Anderson, M. Moscovici, S. Ricci: Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (Ch-P B) cirrhosis? 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 140) (II)
Abou-Alfa 2011	Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. Gastrointestinal cancer research: GCR. 2011; 4(2):40-44
Bettinger 2012	Bettinger D, Schultheiß M, Knüppel E, et al. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md.). 2012; 56(2):789-790
Binder-Foucard 2007	Binder-Foucard F. Doffoel M. Velten M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Bas-Rhin: analysis of all incident cases from 1990 to 1999. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 838-843
Bolondi 2008	Bolondi L., W. Caspary, J. Bennouna, B. Thomson, W. Van Steenberg, F. Degos, M. Shan, M. Moscovici, J. Llovet, J. Bruix: Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 129)
Bruix 2009a	Bruix J, Cheng A, Kang Y, Tsao C, Qin S, Lentini G, Zou J, Nadel A, Burock K, Voliotis D, Llovet JM: Effect of macroscopic vascular invasion (MVI), extrahepatic spread (EHS), and ECOG performance status (ECOG PS) on outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with sorafenib: Analysis of two phase III, randomized, double-blind trials [abstract no. 4580 <sup>A</sup> ]. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2009; 27:221
Bruix 2009b	Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Shan M, Lentini G, Nadel A, Voliotis D, Llovet JM: Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of sharp trial based on Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage. Journal of Hepatology 2009; 50:S28
Bruix 2012	Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. Journal of hepatology. 2012
Cabrera 2008	Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011; 34(2):205-213
Cance 2000	Cance W. G. Stewart A. K. Menck H. R.; The National Cancer Data Base Report on Treatment Patterns for Hepatocellular Carcinomas.; CANCER February 15, 2000 / Volume 88 / Number 4: 912-920
Carr 2010	Carr BI, Carroll S, Muszbek N, et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. 2010; 25(11):1739-1746
Castroagudin 2008	Castroagudin JF. E. Molina, E. Otero, S. Tome, R. Lopez, E. Varo 362 Short-term efficacy and safety of treatment of advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib. Journal of hepatology. Volume 48, Supplement 2, Pages S141-S142, 2008
Caumes 2007	Caumes J. L. Nousbaum J. B. Bessagnet C. Fayçal J. Robaszkievicz M. Gouérou H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère. Prospective study from June 2002 to May 2003. Gastroenterol Clin Biol. 2007 Mar; 31 (3): 259-64
Choueiri 2010	Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010; 28(13):2280-2285
ChPL Nexavar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf</a> (ostatni dostęp 28.09.2012 r.)
Chu 2008	Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncologica, Volume 47, Issue 2 2008, pages 176 - 186
Connock 2009	Connock M, Round J, Bayliss S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. March 2009
Craxi 2008	Craxi A, Porta C, Sangiovanni A, Shan M, Nadel A, Voliotis D, Bruix J, Llovet JM: Sorafenib for the treatment of alcohol-related hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of the phase III SHARP trial. Hepatology 2008; 48:971A
Di Costanzo 2012	Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2012; 44(9):788-792
EASL i EORTC 2012	EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012; 56(4):908-943
ESMO 2010	Jelic S., et al., Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Approved by the ESMO Guidelines Working Group: November 2007, last update November 2009.

	This publication supercedes the previously published version—Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 4): iv41–iv45
Galle 2008	Galle PR, Blanc J, Van Laethem JL, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and prior anti-tumor therapy: a sub-analysis from the SHARP trial. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008); Milan, Italy. 2008 April 23–27
Ghassan 2006	Ghassan K, Abou-Alfa, Lawrence Schwartz, Sergio Ricci, Dino Amadori, Armando Santoro, Arie Figer, Jacques De Greve, Jean-Yves Douillard, Chetan Lathia, Brian Schwartz, Ian Taylor, Marius Moscovici, and Leonard B. Saltz. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma J Clin Oncol 24:4293-4300. © 2006 by American Society of Clinical Oncology
Greten 2008	Greten T., J. Scherübl, M. Scheulen, G. Germanidis, M. Sherman, S. Dominguez, A. Nadel, S. Anderson, J. Bruix, J. Llovet. Baseline transaminase levels and efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A subgroup analysis of SHARP. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (abstrakt nr 197)
HAS 2008	Haute Autorite de Sante. NEXAVAR 200 mg, film-coated tablet B/112 (CIP: 376 137-2)TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. 5 March 2008
Hollebecque 2011	Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011; 34(10):1193–1201
Je 2009	Je Y, Schutz FAB, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. The lancet oncology. 2009; 10(10):967–974
Krzakowski 2009	Krzakowski M., et al., Rak wątrobowo komórkowy – rozpoznanie i leczenia. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, tom 5, nr 4, 125–140
Llovet 2008	Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al., Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma., N Engl J Med 2008; 359:378-90
Massa 2009	Massa E, Stadier C, et al. Efficacy, safety and impact on quality of life of a treatment with sorafenib in elderly cancer patients with advanced hepatocellular carcinoma. Result of a phase II study. Ann Oncol. 2009;20:s65
Muszbek 2008	Muszbek N, Shah S, Carroll S, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. Current medical research and opinion. 2008; 24(12):3559–3569
NCCN 2012	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers Version 2.2012
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. May 2010
obwieszczenie MZ z dnia 28.06.2012 r.	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&amp;ms=0&amp;ml=pl&amp;mi=0&amp;mx=0&amp;ma=2151">http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&amp;ms=0&amp;ml=pl&amp;mi=0&amp;mx=0&amp;ma=2151</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012 r.).
obwieszczenie MZ z dnia 28.08.2012 r.	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&amp;ms=0&amp;ml=pl&amp;mi=0&amp;mx=0&amp;ma=2151">http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&amp;ms=0&amp;ml=pl&amp;mi=0&amp;mx=0&amp;ma=2151</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012 r.).
Ozenne 2010	Ozenne V, Paradis V, Pernot S, et al. Tolerance and outcome of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. European journal of gastroenterology & hepatology. 2010; 22(9):1106–1110
PBAC 2008	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Sorafenib tosylate, tablet, 200 mg (base), Nexavar®. July 2008.
Pinter 2011	Pinter M, Sieghart W, Hucke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011; 34(8):949–959
Prescrire	Strona internetowa Prescrire in English <a href="http://english.prescrire.org/en/">http://english.prescrire.org/en/</a>
PTAC 2009	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma PTAC meeting held 13 & 14 August 2009 (minutes for web publishing)
PTH 2008	Małkowski P. Rekomendacje PTH dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w oparciu o standardy American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008 <a href="http://pasl.pl/index.php/rekomendacje">http://pasl.pl/index.php/rekomendacje</a> (data ostatniego dostępu 24.09.2012).
PUO 2009	Popiela T., et al., Rak wątrobowo komórkowy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/</a> (ostatni dostęp 20.09.2012 r.)
PUO 2011	Herman R., et al. Pierwotne nowotwory wątroby. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r., tom I, Via Medica, Gdańsk 2011, str. 149-156
Sacco 2012	Sacco R, Bargellini I, Ginanni B, et al. Long-term results of sorafenib in advanced-stage hepatocellular carcinoma: what can we learn from routine clinical practice? Expert review of anticancer therapy. 2012; 12(7):869–875
Salhab 2011	Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Journal of cancer research and therapeutics. 2011; 7(4):463–475
Shutz 2011	Schutz FAB, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. Critical reviews in oncology/hematology. 2011; 80(2):291–300
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium. Sorafenib, 200mg tablets (Nexavar®) No. (482/08), 06 June 2008
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium. Sorafenib 200mg tablets (Nexavar®) No. (482/08), 17 December 2010

Strona AOTM	Strona Agencji Oceny Technologii Medycznych <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a> (data ostatniego dostępu 20.09.2012 r.).
strona EMA	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a> (ostatni dostęp 20.09.2012 r.)
strona FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a> (ostatni dostęp 24.09.2012 r.)
strona KO w Olsztynie	Olsztynie Portal edukacyjny Katedry Onkologii w Olsztynie <a href="http://www.uwm-onkologia.edu.pl/pl/skale-stosowane-w-onkologii/25-skala-sprawności-whozubrodaecog.html">http://www.uwm-onkologia.edu.pl/pl/skale-stosowane-w-onkologii/25-skala-sprawności-whozubrodaecog.html</a>
Strona KRN	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <a href="http://85.128.14.124/krn/">http://85.128.14.124/krn/</a> (data ostatniego dostępu 20.09.2012 r.).
strona MP	Strona internetowa Medycyna Praktyczna <a href="http://indeks.mp.pl/">http://indeks.mp.pl/</a> (ostatni dostęp 29.09.2012 r.)
Strona NFZ	Strona Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php">http://nfz.gov.pl/new/index.php</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012).
strona URPL	Strona Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a> (data ostatniego dostępu 24.09.2012 r.)
Strumberg 2007	Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlitz A, Hirte HW, Eder JP, Lenz HJ, Schwartz B. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. <i>Oncologist</i> . 2007 Apr;12(4):426-37
Szczeklik 2011	Szczeklik A. (red.) Nowotwory wątroby. Choroby wewnętrzne 2011. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, wyd. 3, str. 1054-1057
Takimoto 2008	Takimoto C.H., Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar(registered trademark)) in combination with other anti-cancer agents: A review of clinical trials. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i> 2008 61:4 (535 - 548) EMBASE
Welker 2010	Welker MW, Lubomierski N, Gog C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. <i>Journal of chemotherapy (Florence, Italy)</i> . 2010; 22(3):205–211
Worns 2009	Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. <i>Journal of clinical gastroenterology</i> . 2009; 43(5):489–495
Wu 2008	Wu S, Chen JJ, Kudeka A, Lu J and Xiaolei Zhu MDc Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet Oncology</i> , Volume 9, Issue 2, February 2008, Pages 117-123
Xie 2012	Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. <i>Digestive diseases and sciences</i> . 2012; 57(5):1122–1129
Zarządzenie NFZ 63/2009/DSOZ	Zarządzenie Nr 63/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=3909">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=3909</a> (data ostatniego dostępu 05.06.2012).
Zarządzenie NFZ 11/2012/DSOZ	Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4811">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4811</a> (data ostatniego dostępu 05.06.2012).
Zarządzenie NFZ 59/2011/DGL	Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4622">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4622</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012).
Zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4669">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4669</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012 r.).
Zarządzenie NFZ 90/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 90/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne <a href="http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4711">http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4711</a> (data ostatniego dostępu 28.09.2012)
Zarządzenie NFZ 96/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4734">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4734</a> (data ostatniego dostępu 05.06.2012 r.)
Zarządzenie NFZ 96/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4734">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&amp;dzialnr=12&amp;artnr=4734</a> (data ostatniego dostępu 29.09.2012).
Zhang 2010	Zhang T, Ding X, Wei D, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. <i>Anti-cancer drugs</i> . 2010; 21(3):326–332
Zugazagoitia 2012	Zugazagoitia J, Manzano A, Sastre J, et al. Sorafenib for non-selected patient population with advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data according to liver function. <i>Clinical &amp; translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico</i> . 2012

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ et al. Przegląd systematyczny. Analiza efektywności klinicznej sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012
- Zal. 2. ██████████ et al., Zastosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012
- Zal. 3. ██████████ et al., Analiza wpływu na budżet płatnika sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2012
- Zal. 4. Analiza racjonalizacyjna. Nexavar (sorafenib) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, Bayer HealthCare, wrzesień 2012.