



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 89/2012 z dnia 15 października 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), EAN: 5909990805594,
we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego
(ICD-10 C 22.0)

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”. Rada uważa jednocześnie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.

Uzasadnienie

Rada zwraca uwagę, że główną zmianą projektu programu lekowego, w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego ustalonym zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (a nie, jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). Wyniki analizy podgrup badania SHARP (Llovet 2008) wykazują jednak, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż gdy brak jest rozsiewu poza wątrobę. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czasy przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.

Rada uważa także, że nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). Do badania badania SHARP (Llovet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których brak jest rozpoznania histopatologicznego.

Jak wykazuje analiza wnioskodawcy, w niewyselekcjonowanej grupie chorych, terapia sorafenibem jest [REDACTED].



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar 200 mg, tabletki powlekane, 112 sztuk. EAN: 5909990805594 we wskazaniu: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0). Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego w ramach programu lekowego, bezpłatnie we wskazaniu określonym stanem klinicznym i w ramach istniejącej grupy limitowej (1078.0, Sorafenib).

Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowisko nr 50/14/2010 z dnia 5.07.2010 r. w sprawie zakwalifikowania sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w ramach 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 (Watchfull Whiting).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nexavar zawiera substancję czynną SOR (sorafenib), inhibitor wielokinazowy, który in vitro i in vivo wykazuje działanie przeciwproliferacyjne i przeciwwangiogenne.

Alternatywne technologie medyczne

Standardowym postępowaniem u chorych na raka wątrobowokomórkowego, u których brak jest możliwości resekcji guza lub transplantacji wątroby jest leczenie miejscowe (ablacja falami radiowymi, przezskórna alkoholizacja, radioterapia stereotaktyczna) lub chemoembolizacja przez tętniczą (TACE). W zaawansowanym RW jeśli nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego ani loko-regionalnego lub jeśli nastąpiła progresja po takim leczeniu odpowiednim komparatorem dla SOR jest najlepsze leczenie wspomagające (wg opinii eksperckich i wytycznych klinicznych).

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny, do którego włączono jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne (III fazy) porównujące SOR z PLC (placebo) (badanie 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, zwiększenia 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. Wpływ leczenia sorafenibem na przeżycie chorych z rozsiewem poza wątrobę (węzły chłonne lub płuca) był w tym badaniu wyraźnie mniejszy, niż w podgrupie bez rozsiewu poza wątrobę (RR 0.85 vs. 0.55).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie odniósł się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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, zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku powodujących zaprzestanie leczenia, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych: łysienia, suchości skóry, innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych, niedożywienia i utraty łaknienia, bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia, zmiany głosu, nadciśnienia w jakimkolwiek stopniu oraz utraty wagi, zespołu ręka-stopą, biegunki w jakimkolwiek stopniu oraz w 3 stopniu, a także nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych: hipofosfatemii w 3 stopniu toksyczności i trombocytopenii 3 lub 4 stopnia. 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 odnoszących się do: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania z badania z powodu radiologicznej lub objawowej progresji, jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych wątrobowo-żółciowych, ciężkich epizodów krwotocznych, ciężkich krwawień żyłaków, ciężkich niewydolności nerek, ciężkich zawałów lub niedokrwienia serca, niewydolności wątroby, wodobrzusza, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych: świądu, wysypki, nudności, wymiotów, dysfunkcji wątroby w jakimkolwiek stopniu i 3 stopniu toksyczności; innych dermatologicznych zdarzeń niepożądanych, niedożywienia i utraty łaknienia, nadciśnienia, bólu podbrzusza nieznanego pochodzenia w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia w 3 i 4 stopniu toksyczności oraz krwawienia w jakimkolwiek stopniu, 3 i 4 stopniu toksyczności.

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

Wyniki badań o niższej wiarygodności są zgodne z ChPL Nexavar, 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca opracował model ekonomiczny umożliwiający ocenę opłacalności stosowania sorafenibu (Nexavar) w leczeniu RW w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (BSC) w Polsce. Wykonano analizę kosztów-efektywności i analizę kosztów-konsekwencji. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy kosztów-użyteczności, z uwagi na brak danych dotyczących użyteczności. W 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 bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty: 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 ani wspólnej, zarówno w wariantcie 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).

Wnioskodawca oszacował cenę progową zbytu netto produktu leczniczego Nexavar w wysokości: [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego i [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej. Proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

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

Wnioskodawca przedstawił 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). 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 [REDAKTOWANE] odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy z uwzględnieniem RSS są zgodnie z wynikami jednokierunkowych analiz wrażliwości: czas do progresji choroby i czas przeżycia (przy zastosowaniu wartości minimalnych: inkrementalne koszty [REDAKTOWANE] w latach 2013-2015) oraz odsetek pacjentów ze stopniem niewydolności wątroby A w skali Child-Pugh (przy zastosowaniu wartości maksymalnych: inkrementalne koszty [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w latach 2013-2015).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych 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.

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 analizy racjonalizacyjnej 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 [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego z

uwzględnieniem RSS wyniesie w horyzoncie analizy [REDAKTOWANE] bez RSS [REDAKTOWANE] z RSS; [REDAKTOWANE] 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, wnioskodawca nie przedstawił rozwiązań, które są w stanie pokryć całkowite koszty inkrementalne związane z pozytywnym rozpatrzeniem wniosku. Dodatkowo analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy nie pokrywa się z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet. W 3-letnim horyzoncie czasowym (zgodnym z horyzontem przyjętym dla analizy wpływu na budżet) niepokryte zostaną środki w wysokości [REDAKTOWANE] uwzględniając RSS ([REDAKTOWANE] PLN bez RSS).

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 (australijską) ograniczono do stosowania u populacji pacjentów, którym może przynieść największą korzyść kliniczną.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada zwraca uwagę na to, że standardowym postępowaniem u chorych na raka wątrobowokomórkowego, u których brak jest możliwości resekcji guza lub transplantacji wątroby jest leczenie miejscowe (ablacja falami radiowymi, przezskórna alkoholizacja, radioterapia stereotaktyczna) lub chemoembolizacja przektętnicza (TACE). Zadaniem Rady metody te nie są w zadowalającym stopniu wykorzystywane w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego w Polsce. Nieskuteczność leczenia miejscowego nie wyklucza chorych z udziału w istniejącym programie leczenia sorafenibem.

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

.....
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-16/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, 4 października 2012 r.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu RP w dniu 15.10.2012 r.