



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 108/2014 z dnia 28 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C16; C17.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

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

Uzasadnienie

Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM: 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Problem zdrowotny przedstawiony we wniosku MZ dotyczy pacjentów z nowotworami złośliwymi żołądka (ICD-10: C16) oraz nowotworami złośliwymi jelita cienkiego (ICD-10: C17.8). Na podstawie otrzymanej opinii eksperckiej zdecydowano się zawęzić problem zdrowotny do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors).

GIST są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, nadekspresja tych receptorów jest wysoce specyficzna dla GIST. Nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT jest możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi



(CD117) w preparatach histopatologicznych guza, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. Z danych Rejestru Klinicznego GIST wynika, że nowotwory te stały się w ciągu ostatnich 2-4 lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Nowotwory typu GIST występują u ludzi w każdym wieku, ale większość chorych (75%) w chwili rozpoznania ma ponad 50 lat (śr. wiek 55-65 lat). Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST w stadium początkowym jest radykalne leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia. U chorych na GIST o granicznej operacyjności zaleca się podjęcie próby leczenia neoadiuwantowego z wykorzystaniem imatynibu. U pacjentów z GIST w stadium nieresekcyjnym stosowany jest imatynib (I linia leczenia) oraz sunitynib (II linia leczenia). W przypadku progresji choroby po leczeniu imatynibem oraz sunitynibem zaleca się objęcie chorego badaniami klinicznymi z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych lub leczenie alternatywnymi lekami (m.in. inhibitorami HSP90, mTOR, IGFR-1, lub HDAC). W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć interwencję zabiegową (termoablacja falami o częstotliwości radiowej, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkich przypadkach przerzutów w kośćcu należy rozważyć paliatywną radioterapię.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib (Nexavar) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowej (kod ATC: L01XE05). Nexavar jest zarejestrowany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*, hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β).

Produkt leczniczy sorafenib (Nexavar) w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto, sorafenib (Nexafar) finansowany jest w ramach programów lekowych – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Alternatywne technologie medyczne

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

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

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W badaniu Park 2012, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. współczynnika kontroli choroby (DCR=CR+PR+SD), w 24 tygodniu obserwacji odsetek pacjentów wyniósł 36% (95% CI 19–52%). W medianie czasu obserwacji badania (11,0 mies.; 9,3–15,8) odsetek ten wyniósł 65%. Nie odnotowano przy tym żadnej kompletnej odpowiedzi, 13% odpowiedzi było częściowych a 52% pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Mediana PFS wyniosła 4,9 mies., mediana OS zaś 9,7 mies.

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

W ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu, w serwisie internetowym FDA, odnaleziono 7 notatek o zmianach w zapisach ChPL.

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

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: limfopenia, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, wysypka, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, rumień, świąd, zmęczenie, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, sorafenib, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sorafenibu (Nexavar) w ocenianym wskazaniu. Miejsce sorafenibu w terapii nowotworów typu GIST zostało opisane w ogólnych rekomendacjach klinicznych dla ocenianych wskazań (PUO, ESMO, NCCN). W terapii nowotworów typu GIST sorafenib jest rekomendowany do stosowania w ramach badań klinicznych po niepowodzeniu terapii imatynibem i sunitynibem.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sorafenibu w leczeniu GIST.

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

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” sorafenib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C16; C17.8 Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, AOTM- DS-431-01-2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.