



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 19/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku
w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo
zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym
(brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek
Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem
radioaktywnym (ICD-10 C73)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia jego ceny.

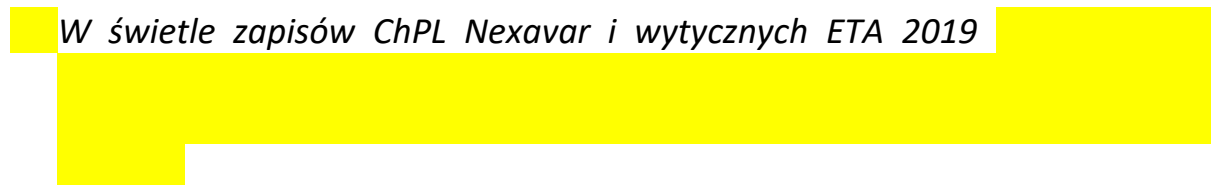
Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

Rada stoi na stanowisku, iż kalkulacja kosztów za QALY, przedstawiona przez Wnioskodawcę, jest zaniżona i konieczne jest uzyskanie daleko bardziej pogłębionego RSS niż zaproponowany przez Wnioskodawcę

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:



W świetle zapisów ChPL Nexavar i wytycznych ETA 2019



Uzasadnienie

Przedmiot wniosku

Przedmiotowa technologia lekowa jest oceniana w Agencji w analizowanym lub w zbliżonym do analizowanego wskazaniu po raz szósty. Produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) podlegał ocenie Agencji w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu w 2015 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne ze względu na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii. Następnie w latach 2018-2019 lek Nexavar podlegał trzykrotnie ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach obejmujących leczenie: raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego, rak oksyfilnego (z komórek Hürthle’a). Wszystkie opinie Rady Przejrzystości i Agencji były pozytywne.

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

Raki zróżnicowane (brodawkowaty, pęcherzykowy i rak z komórek Hürthle’a) tarczycy to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek pęcherzykowych. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 –15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym. Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 –3,5 lat.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym. 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). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie DECISION), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (produkt Nexavar) w porównaniu do placebo u pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w tym rakiem brodawkowatym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a oraz pęcherzykowym.

W ramach analizy głównej raportowanej w publikacji pełnotekstowej Brose 2014 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie oceny przeżycia całkowitego, nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. Ze względu na możliwość zniesienia zaślepienia w obu grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej w przypadku wystąpienia zdefiniowanej progresji choroby, zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ cross-over. Po zastosowaniu metody RPFST (ang. Rank preserved structure failure time) różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej. Dodatkowo, na stronie rejestru clinicaltrials.gov raportowano wyniki końcowe badania DECISION. Odnosnie wartości mediany przeżycia wskazano, iż ze względu na niekompletność danych nie było możliwości jej oszacowania. W momencie zakończenia badania różnica nie była istotna statystycznie, jednocześnie należy zauważyć, iż w trakcie trwania badania ok. 77% pacjentów z grupy placebo rozpoczęło terapię sorafenibem, co może istotnie zaburzać uzyskane wyniki.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów poddanych leczeniu sorafenibem w porównaniu do grupy placebo (10,8 vs 5,6 mies) w populacji całkowitej badania oraz subpopulacjach z rakiem brodawkowatym oraz oksyfilnym z komórek Hurhla'a. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w subpopulacji pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy. Ponadto raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść sorafenibu w ocenie czasu do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby. Wykazano różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono również w 12 badaniach jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Mediana OS w populacji pacjentów z DTC raportowana w badaniach bez randomizacji wynosiła od 10 do 39 miesięcy. W najnowszym badaniu raportujących dane dotyczące rzeczywistej praktyki medycznej Kim 2019 mediana przeżycia nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wynosiła 19,1 mies.).

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem raportowano u chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (98,6% vs 87,6% (RR= 1,13 (95%CI: 1,07; 1,20). Ponadto, wyniki badania DECSION wskazują, iż u pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię sorafenibem należą: zespół ręka-stopą, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: polskie (Jarząb 2018), europejskie (ETA 2019, ESMO 2019), amerykańskie (NCCN 2.2019, NCI 2018 i ATA 2015) oraz włoskie (SIE 2018).

Wszystkie wytyczne wskazują na sorafenib jako terapię zalecaną bądź możliwą do zastosowania w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2.2019 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające, argumentując, iż zdaniem eksperta ankietowanego przez AOTMiT w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2014 r. oraz nad raportami RDTL w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, gdyż dotychczas nie prowadzono w analizowanej grupie chorych aktywnego leczenia. W chwili obecnej w ramach refundacji we wskazaniu rak tarczycy dostępne są substancje stosowane w ramach chemioterapii: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Chemioterapia nie stanowi jednak odpowiedniego komparatora, gdyż wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w terapii zróżnicowanego raka tarczycy. Wytyczne jako produkt zalecany we wskazaniu postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany rak tarczycy obok sorafenibu wymieniają również lenwatynib. Nie jest on jednak refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy objęciu refundacją sorafenibu koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza wrażliwości w wariancie analizy uwzględniającym RSS wykazała najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu w wariantach dotyczących parametru HR dla przeżycia całkowitego - głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym – przeżycia całkowitego.

Wnioskodawca do modelu ekonomicznego użył danych o przeżyciu całkowitym (OS) z pierwszej publikacji z roku 2014, pomijając mniej korzystne dane późniejsze. W tej sytuacji w obliczeniach Wnioskodawcy oceniana technologia jest tańsza niż gdyby uwzględnić całość dostępnych danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Refundacja produktu leczniczego: Nexavar (sorafenibum) jest do zaakceptowania jedynie w wariancie uwzględniającym obniżenia ceny poniżej zaproponowanego RSS. Analiza wpływu na budżet wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest skuteczność kliniczna ocenianej terapii, potwierdzona również obecnością w międzynarodowych wytycznych klinicznych. Należy podkreślić, że w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia w tym wskazaniu i refundacja sorafenibu spowoduje, że u tych chorych będzie możliwość prowadzenia aktywnego leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.68.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)«”. Data ukończenia: 14 lutego 2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o. o.