



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 139/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) – rozsiew do kości

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD 10: C22.0) – rozsiew do kości.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W 2012 roku w Agencji poddany ocenie został wniosek rozszerzenia programu lekowego B.5 „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”, w ramach którego refundowany jest sorafenib, o populację pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r.), jak i Prezes AOTM (rekomendacja nr 79/2012 z dn. 15.10.2012 r.) uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego PL o tę populację. Jako uzasadnienie podano wyniki badania rejestracyjnego (Llovet 2008), w którym nie udowodniono wpływa leku na czas przeżycia oraz na poprawę jakości życia w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę.

Przedstawiona opinia dotyczy zastosowania sorafenibu w monoterapii w ramach I linii leczenia systemowego chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości. Rak ten stanowi ponad 90% pierwotnych raków wątroby. HCC jest w Polsce rozpoznawany rocznie u około 1400 chorych, a przerzuty w kościach mogą występować u ok. 25% chorych (trzecia najczęstsza lokalizacja przerzutów po węzłach chłonnych i płucach). Oczekiwany czas przeżycia chorych w stadium BCLC C, w tym chorych z przerzutami pozawątrobowymi wg wytycznych EASL 2018 wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

W ramach przeprowadzonego przeglądu publikacji opisujących zastosowanie sorafenibu w populacji chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i rozsiewem do kości odnaleziono 9 opisów przypadków (7 w ramach jednego,



retrospektywnego i jednośrodkowego badania obserwacyjnego - Bhatia 2017). Zdecydowano również o dodatkowym włączeniu retrospektywnego badania obserwacyjnego Harding 2018, którego celem podobnie, jak w przypadku badania Bhatia 2017, była ocena częstotliwości oraz śmiertelności związanej z przerzutami do kości w przebiegu HCC. Ponadto z uwagi na nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania sorafenibu w populacji docelowej, a także opinie ekspertów klinicznych, na podstawie których można uznać, że możliwe jest odniesienie wyników dot. chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi (tj. populacji szerszej) do populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, zdecydowano o rozszerzenie analizy o badanie porównujące zastosowanie sorafenibu z technologią alternatywną – lenwatynibem. W jego wyniku odnaleziono jedno badanie RCT Kudo 2018 przeprowadzone w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej.

W badaniu Bhatia 2017 podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową, ale w przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Czas przeżycia od momentu zdiagnozowania przerzutów do kości w analizowanej podgrupie chorych wyniósł od 16 do 1075 dni. W przypadku chorych, u których zastosowano zarówno radioterapię, jak i sorafenib zakres osiągniętego czasu przeżycia po diagnozie przerzutów do kości był analogiczny. Dwóch pacjentów, u których zastosowano jedynie sorafenib osiągnęło przeżycie wynoszące 142 i 197 dni.

W badaniu Harding 2018 uczestniczyło 459 chorych z HCC i przerzutami pozawątrobowymi. W analizowanej kohorcie 151 pacjentów miało przerzuty do kości, w tym 128 jako pierwsze przerzuty pozawątrobowe. Mediana okresu obserwacji całej kohorty wyniosła 6 mies. (zakres: 0,03-72). W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u analizowanych pacjentów, nie poinformowano o zakresie zastosowania radioterapii. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem powikłań kostnych (SRE, ang. skeletal-related event). Wg nich terapia sorafenibem jest związana z IS niższym ryzykiem wystąpienia SRE o 60%. Należy podkreślić, że w zakresie oceny zastosowania sorafenibu w w przypadku chorych z HCC i rozsiewem do kości odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. serie/opisy przypadków. Dodatkowo, w przypadku części prezentowanych opisów przypadków nie zastosowano radioterapii na zmiany kostne. W opinii prof. Krzakowskiego, konsultanta krajowego z zakresu onkologii klinicznej, skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel Rahman 2018

oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% i wynik był na granicy istotności statystycznej).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W opinii eksperta (prof. Krzakowskiego) skuteczność sorafenibu u chorych z HCC z przerzutami pozawątrobowymi jest znacznie mniejsza w porównaniu do HCC ograniczonego do wątroby, o czym świadczą wyniki badań Abdel Rahman 2018 oraz Llovet 2008 (w badaniu Llovet 2008 zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu do placebo po leczeniu SOR wyniosło: dla populacji bez przerzutów pozawątrobowych – 48%, natomiast dla populacji z przerzutami pozawątrobowymi – 23% – wynik na granicy istotności statystycznej).

Dr Bal, w korespondencji do AOTMiT, wskazuje natomiast na brak odpowiednich źródeł umożliwiających dokonanie oceny skuteczności praktycznej SOR w populacji chorych z HCC i przerzutami do kości. Wg doktora „pojedyncze prace wskazują na możliwość wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia” – ekspert podał referencje badania Bhatia 2017 (badanie opisujące 7 przypadków).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu REFLECT (porównanie skuteczności lenwatynibu i sorafenibu) odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną SOR, a pacjentami leczonymi LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem. Natomiast u pacjentów leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej lenwatynibem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT były: biegunka (46%), nadciśnienie (30%), zmniejszony apetyt (27%), zmęczenie (25%), łysienie (25%) oraz spadek wagi ciała (22%).

Jak podano w ChPL Nexavar, lek jest bezpieczny dla chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak jest natomiast danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh), aczkolwiek ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności tego organu. Zaleca się również zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) oraz z docetakselem.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Rozpatrywane w niniejszym raporcie wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar. W ocenie EMA relacja korzyści do ryzyka stosowania sorafenibu w przypadku pacjentów z HCC jest pozytywna. Jednocześnie w EPAR dla leku Nexavar w ramach ww. oceny zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami.

Prof. M. Krzakowski odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka wskazał, że „tolerancja leczenia sorafenibem jest dość dobra (niepożądane działania w stopniu 3. lub bardziej nasilonych dotyczą ok. 10% chorych), ale w zestawieniu z różnicą pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego wobec placebo wynoszącą 2,8 miesiąca – przewaga korzyści nad ryzykiem jest bardzo niewielka”. Dodatkowo podkreślił, że korzyści z zastosowania sorafenibu odnoszą chorzy w dobrym stanie sprawności i z prawidłowymi wskaźnikami czynności wątroby.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 3 opakowania leku Nexavar po 112 tabletek, po 200 mg, a jej koszt, na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 18 lutego 2020 r., wyniósłby ok. 43 tys. PLN brutto dla jednego pacjenta.

Jako technologię alternatywną, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych uznano lenwatynib (produkt Lenvima). Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim.

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Otrzymano 2 opinie ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej, która może wynieść od 20 do 300 chorych rocznie. W zależności od przyjętego założenia koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi od 860 060 PLN do 12 900 897 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ. W przypadku technologii alternatywnej koszt stosowania leku Lenvima (lenwatynib) nie jest znany, w związku z tym niemożliwe jest obliczenie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne europejskie i amerykańskie rekomendują lenwatynib jako technologię alternatywną dla sorafenibu. W randomizowanym badaniu REFLECT (Kudo 2018) przedstawiono wyniki porównania skuteczności lenwatynibu i sorafenibu w subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic spread) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty.

W ramach tej subpopulacji dla porównania SOR vs LEN wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS: SOR – 9,8 mies., LEN – 11,5 mies.) oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia bez progresji choroby (mediana PFS: SOR – 3,6 mies., LEN – 7,3 mies.). Wykazano również, że prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib, a także, iż wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych sorafenibem ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie lenwatynibu. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z tego badania (przeprowadzonej w populacji ogólnej czyli także bez rozsiewu pozawątrobowego) wykazały, że nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną SOR, a pacjentami leczonymi LEN w zakresie zgonów związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem. Natomiast u pacjentów leczonych sorafenibem w badaniu REFLECT istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia związane z leczeniem (o 14%) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%) w porównaniu do grupy leczonej lenwatynibem. W badaniu odnotowano 4 zgony związane z leczeniem sorafenibem.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, jest brak udowodnionej jego skuteczności.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 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 opracowania

nr: OT.422.59.2020 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości”, data ukończenia: 10.06.2020 r.