



Opinia nr 63/2020

z dnia 19 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Należy podkreślić, że w 2012 roku w Agencji przedmiotem oceny był wniosek dotyczący 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, jak i Prezes agencji uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego programu lekowego o tę populację. Jako uzasadnienie podawano wyniki podgrupy pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do płuc i węzłów chłonnych) z badania rejestracyjnego dla sorafenibu (Llovet 2008) w tym wskazaniu. W argumentacji wskazano, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.



W ramach niniejszej oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono nieliczne dowody naukowe o najniższym poziomie wiarygodności, które nie wpływają na wnioskowanie.

Dodatkowo w zakresie porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa sorafenibu względem przyjętej technologii alternatywnej – lenwatynibu do analizy włączono badanie RCT o akronimie REFLECT (Kudo 2018). W subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. extrahepatic spread, nie sprecyzowano do jakich narządów występowały przerzuty) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. Natomiast prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie sorafenibem było istotnie statystycznie mniejsze względem analogicznej podgrupy przyjmującej lenwatynib. Podobnie ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie sorafenibu vs w grupie lenwatynibu.

Reasumując, na podstawie przeprowadzonego przeglądu należy wskazać, że brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym: środki chemiczne (aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenowe środki anaboliczne), alkohol i palenie tytoniu. Inne czynniki rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca.

Klasyczna postać HCC w nieuszkodzonej wątrobie występuje rzadko. Większość przypadków bez marskości wątroby to tzw. wariant włóknisto-błazkowy (FLC) rozwijający się głównie u młodych ludzi (w wieku 20-30 lat) bez związku z wirusami hepatotropowymi. Nie towarzyszy mu zwiększone stężenie AFP w surowicy, a postać ta stanowi 1-9% wszystkich HCC.

Zaawansowanie raka wątrobowokomórkowego mierzone jest przy pomocy klasyfikacji barcelońskiej *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

Rak wątroby stanowi ponad 90% pierwotnych raków wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2,5:1). Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. W Europie występowanie raka wątroby waha się od około 5 na 100 tysięcy ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tysięcy ludności w regionie basenu Morza Śródziemnego. W ostatnich latach w krajach rozwiniętych, szczególnie w Europie i USA, obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na raka wątroby. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego 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 według wytycznych *European Association for the Study of the Liver (EASL 2018)* wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

Dane dotyczące przeżycia chorych z HCC i przerzutami do kości w dostępnej literaturze są zróżnicowane. W badaniu Bhatia 2017 wskazano na medianę przeżycia w tej grupie w zakresie 1-2 mies., przy czym w ramach przeprowadzonej w tym badaniu obserwacji wśród 20 chorych osiągnięto medianę przeżycia po zdiagnozowaniu przerzutów wynoszącą 86 dni (zakres: 0-2449). W publikacji Harding 2018, w ramach której dokonano obserwacji wyników 459 chorych z przerzutami pozawątrobowymi, stwierdzono natomiast, że przerzuty do kości nie są związane z gorszym rokowaniem, jednak występujące z ich powodu powikłania kostne (ang. *skeletal-related events, SRE*) są niezależnym czynnikiem prowadzącym do złego rokowania (zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej ryzyko zgonu wzrasta ponad dwukrotnie w przypadku wystąpienia SRE przy medianie okresu obserwacji wynoszącym 6 mies).

Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze wytyczne kliniczne u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w I linii leczenia zalecają oprócz ocenianego sorafenibu lenwatynib, który jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Inną potencjalną technologią alternatywną jest skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu. Należy jednak zwrócić uwagę na niższą siłę zaleceń w porównaniu do lenwatynibu i sorafenibu. Ponadto wytyczne zaznaczają, że do czasu uzyskania danych ostatecznych oraz rekomendacji Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*), zastosowanie atezolizumabu i bewacyzumabu można jedynie rozważyć. Atezolizumab i bewacyzumab nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, chorzy na raka wątrobowo-komórkowego z przerzutami poza wątrobą (np.: kości) nie mogą być kwalifikowani do leczenia sorafenibem (zapisy programu lekowego wykluczają stosowanie sorafenibu w przypadku obecności przerzutów poza wątrobą) i otrzymują chemioterapię (np. schematy z fluorouracylem i doksorubicyną – marginalna skuteczność) lub są poddawani opiece paliatywnej (w tym – paliatywna radioterapia bolesnych okolic kośćca z przerzutami). Zdaniem innego eksperta klinicznego technologią alternatywną stanowi leczenie objawowe.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” refundowany jest sorafenib. Jak wspomniano, kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie obejmują pacjentów z obecnością przerzutów poza wątrobą.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) jako technologią alternatywną przyjęto lenwatynib. Przy czym należy zaznaczyć, że lenwatynib nie podlega refundacji w Polsce w żadnym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwingienne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nexavar wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Rak wątrobowokomórkowy
Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.
- Rak nerkowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu 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.

- Zróżnicowany rak tarczycy

Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Zgodnie ze zleceniem wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z rozsiewem do kości i jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Nexavar. Warto zaznaczyć, że rejestracja leku Nexavar w leczeniu raka wątrobowokomórkowego nastąpiła na podstawie wyników dla populacji ogólnej badania SHARP (Llovet 2008) i nie uwzględniała ograniczenia pod względem lokalizacji przerzutów.

Należy także wspomnieć, że w 2012 roku w Agencji przedmiotem oceny był wniosek dotyczący 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 (rekomenacja nr 79/2012 z dn. 15.10.2012 r.) uznali za niezasadne rozszerzenie istniejącego programu lekowego o tę populację. Jako uzasadnienie podawano wyniki podgrupy pacjentów z rozsiewem pozawątrobowym (do płuc i węzłów chłonnych) z badania rejestracyjnego dla sorafenibu (Llovet 2008) w tym wskazaniu. Argumentując, wskazano wówczas, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 9 opisów przypadków dotyczących zastosowania sorafenibu w populacji chorych z HCC i przerzutami do kości, które spełniły kryteria włączenia do analizy:

- 7 w ramach retrospektywnego jednośrodkowego (Stany Zjednoczone) badania obserwacyjnego Bhatia 2017, dotyczącego częstości występowania, znaczenia prognostycznego i postępowania w raku wątrobowokomórkowym z przerzutami do kości. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki 7 pacjentów płci męskiej w wieku 54-62 lata;
- 2 w ramach serii przypadków Monteserin 2017, opisującej chorych z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do kości w momencie diagnozy (mężczyźni w wieku 64 i 66 lat).

Dodatkowo uwzględniono jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Harding 2018. W badaniu dokonano analizy częstości występowania przerzutów do kości, czynników predysponujących do wystąpienia przerzutów do kości oraz częstości występowania powikłań kostnych (SRE, ang. *skeletal-related events*) wśród chorych z HCC. W badaniu uczestniczyło 459 chorych z 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).

Ponadto do analizy włączono badanie RCT III fazy, open-label, międzynarodowe, wielośrodkowe (Azja, Europa, Ameryka Pn.) o akronimie REFLECT (Kudo 2018) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu (SOR) i technologii alternatywnej – lenwatynibu (LEN) w populacji chorych

z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. *extrahepatic spread*) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej. Hipoteza badawcza: non-inferiority. Okres obserwacji: mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,7 miesiąca w grupie lenwatynibu i 3,7 miesiąca w grupie sorafenibu. Liczba pacjentów: w grupie SOR = 475 (336 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4), w grupie LEN = 476 (329 pacjentów z EHS i/lub zajęciem Vp4).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Bhatia 2017

W badaniu Bhatia 2017 podano wyniki obserwacji 7 chorych z HCC i przerzutami do kości, u których stosowano sorafenib jako jedyną terapię systemową. W przypadku 5 chorych oprócz sorafenibu zastosowano również radioterapię na zmiany kostne. Nie wskazano, czy terapie te były stosowane jednocześnie.

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.

Monteserin 2017

Przypadek 1

Przypadek dotyczy 64-letniego mężczyzny, u którego w badaniu histopatologicznym stwierdzono charakter komórek odpowiadający rakowi wątrobowokomórkowemu. Na podstawie wyników badania obrazowego wątroby oraz pozostałych badań, a także stanu sprawności pacjenta, ocenionego w skali ECOG na 2, zdiagnozowano raka wątrobowokomórkowego w stadium C według skali BCLC.

Zastosowano leczenie przeciwbólowe oraz radioterapię paliatywną w okolicy biodrowej. W momencie uzyskania złagodzenia bólu i dyskomfortu pacjenta, rozpoczęto terapię sorafenibem (11.10.2014 r.). Obserwowano poprawę ogólnego stanu zdrowia do osiągnięcia wyniku w skali ECOG równego 0 oraz regresję zmian zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzwątrobowych w ocenie radiologicznej. Przerzuty do kości z rozmiaru 47 mm x 132 mm x 181 mm (pomiar z 21.07.2014 r.) zmniejszyły się do rozmiaru 40 mm x 80 mm x 80 mm (pomiar 15.09.2016 r.). Do momentu redagowania publikacji Monteserin 2017 (data przekazania publikacji do czasopisma 10.03.2017 r.) pacjent kontynuował przyjmowanie sorafenibu.

Na podstawie powyższych informacji należy stwierdzić, że w opisywanym przypadku przeżycie chorego od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniosło co najmniej 881 dni, czyli 2,4 roku.

Przypadek 2

Przypadek dotyczy mężczyzny w wieku 66 lat. W badaniach obrazowych stwierdzono hipodensyjny guzek wielkości < 1 cm umiejscowiony w prawym płacie wątroby, niewielką adenopatię okołotrzustkową oraz złamanie szyjki lewej kości udowej bez krawędzi o charakterze sklerotycznym w miejscu hipodensyjnej zmiany litycznej. Postawiono diagnozę zaawansowanego HCC w stadium C według BCLC oraz ze stanem sprawności 0 wg ECOG.

Terapię sorafenibem rozpoczęto 18.12.2012 r. Ze względu na progresję w ocenie radiologicznej w lutym 2014 r. pacjent został poddany ocenie pod kątem możliwości włączenia do badań klinicznych dotyczących II linii leczenia. Zgon chorego nastąpił 20.01.2015 r. W publikacji Monteserin 2017 nie podano informacji czy chory otrzymał leczenie II linii.

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że czas przeżycia pacjenta od momentu rozpoczęcia terapii sorafenibem wyniósł 763 dni, tj. ok. 2 lata. Terapia sorafenibem do momentu progresji w ocenie radiologicznej trwała ponad rok (ok. 410 dni).

Harding 2018

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych na temat rodzaju terapii zastosowanej u pacjentów. Przedstawiono jednak wyniki analizy korelacji różnych czynników z wystąpieniem SRE. Według nich terapia sorafenibem jest związana z istotnie statystycznie niższym o 60% ryzykiem wystąpienia SRE (iloraz hazardów, ang. *hazard ratio*, wyniósł $HR=0,4$; 95%CI: 0,19-0,77).

REFLECT (Kudo 2018)

W badaniu przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. *extrahepatic spread*) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*)
Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy pacjentami leczonymi sorafenibem i lenwatynibem. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 9,8 mies. wśród pacjentów leczonych sorafenibem i 11,5 mies. w grupie lenwatynibu.
- Przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression - free survival, PFS*)
Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia bez progresji choroby pomiędzy pacjentami leczonymi sorafenibem i lenwatynibem. Mediana PFS wyniosła 3,6 i 7,3 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate, ORR*)
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 (ryzyko względne, ang. *risk ratio* wyniosło $RR=0,39$ 95%CI: 0,26; 0,58).
- Czas do progresji choroby (ang. *time to progression, TTP*)
Ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie lenwatynibu ($RR=1,12$ 95%CI: 1,01; 1,24). Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla sorafenibu i lenwatynibu.

Bezpieczeństwo

Monteserin 2017

Przypadek 1

Obserwowano niegroźne zdarzenia niepożądane przy pełnej dawce (w publikacji nie określono definicji pełnej dawki, zgodnie z ChPL Nexavar zalecana dawka sorafenibu wynosi 800 mg dziennie, nie wskazano dawki maksymalnej). W przypadku pacjenta możliwe było przerwanie stosowania pochodnych morfiny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Przypadek 2

Terapię sorafenibem rozpoczęto 18.12.2012 r. Zgon chorego nastąpił 20.01.2015 r.

REFLECT (Kudo 2018)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali minimum 1 dawkę leku.

W badaniu REFLECT 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%, RR=0,86 95%CI: 0,76; 0,97) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (o 43%, RR=0,57 95%CI: 0,41; 0,8) 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%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Nexavar najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka. Dodatkowo zaobserwowano przypadki niewydolności nerek u osób w podeszłym wieku po leczeniu sorafenibem. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) odnaleziono następujące informacje/komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje dotyczące sygnałów nt. wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy. Uznano, że odnalezione informacje nie są wystarczające do stwierdzenia związku stosowania sorafenibu z tym zdarzeniem niepożądanym. Zalecono uwzględnienie tego sygnału w najbliższej ocenie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP). Ponadto, zidentyfikowano również informacje nt. sygnału dotyczącego rozwarstwienia tętnicy i tętniaka, który odnosił się do sorafenibu i innych leków wykazujących działanie inhibitorów receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. Na spotkaniu w lipcu 2019 roku (8-11 lipca) ostatecznie zatwierdzono poprawki do charakterystyk produktów leczniczych dla inhibitorów VEGF, w tym sorafenibu, wprowadzające ostrzeżenie o możliwości wystąpienia rozwarstwienia tętnic i tętniaków podczas leczenia tymi produktami.

FDA

W analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej oceny leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: 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), przedstawiono informację, iż sorafenib został oznaczony przez FDA jako *Most-DILI concern drug*, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar w następującym zakresie:

- w części Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w punkcie Zaburzenia sercowo- naczyniowe dodano fragment: U pacjentów, u których wystąpią

zdarzenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć czasowe lub stałe odstawienie produktu Nexavar;

- w części Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w punkcie Toksyczne działania na embrión i płód dodano fragment: Kobiety w ciąży oraz w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o potencjalnym ryzyku stosowania leku Nexavaru dla płodu. Przed rozpoczęciem podawania leku Nexavar należy zweryfikować stan ciąży. Należy wskazać kobietom w wieku rozrodczym konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku (..).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexava. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji ww. wskazania jako pozytywna. Jednocześnie w dokumencie *European public assessment report* (EPAR) dla leku Nexavar w ramach ww. oceny zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność sorafenibu w przypadku chorych z przerzutami, co znajduje odzwierciedlenie w rozdziale dotyczącym skuteczności w ChPL Nexavar – „Eksploracyjna analiza podgrup (w badaniu SHARP) wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania”.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- W zakresie oceny zastosowania sorafenibu w populacji odpowiadającej populacji docelowej, tzn. w przypadku chorych z HCC i rozsiewem do kości odnaleziono jedynie dowody z najniższego poziomu wiarygodności, tj. serie/opisy przypadków;
- Opisy przypadków pochodzące z serii Monteserin 2017 włączone do analizy dotyczą chorych, u których diagnozę HCC postawiono w momencie, gdy nowotwór był już w stadium rozsiewu do kości. Moment wystąpienia przerzutów do kości i ewentualne wcześniejsze leczenie chorych z badania Bhatia 2017 nie są znane. W przypadku ocenianego wniosku rozpoznanie HCC zostało postawione na wcześniejszym etapie, co umożliwiło przeprowadzenie zabiegów resekcji i chemoembolizacji TACE. Dodatkowo, w przypadku części prezentowanych opisów przypadków nie zastosowano radioterapii na zmiany kostne, co miało miejsce w przypadku analizowanego wniosku;
- W badaniu REFLECT (Kudo 2018) 67% pacjentów włączonych do tego badania była rasy azjatyckiej. Niemniej, jak wskazano w ocenie agencji NICE 2018 dotyczącej zastosowania lenwatynibu w I linii leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego HCC możliwe jest wykorzystanie wyników populacji ogólnej tego badania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie sorafenibu w populacji zachodniej. Wyniki badania REFLECT dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (zarówno pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi jak i z zajęciem odnogi żyły wrotnej). W publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały te przerzuty;
- W badaniu Harding 2018 brak jest danych odnośnie liczby chorych leczonych sorafenibem.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność technologii alternatywnych została przedstawiona w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu i technologii alternatywnej – lenwatynibu w populacji chorych z nieresekcyjnym HCC, w ramach którego zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS, ang. *extrahepatic spread*) i/lub zajęciem żyły wrotnej w ocenie makroskopowej.

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych jako alternatywną opcję terapeutyczną przyjęto lenwatynib. Istnieją dwa zarejestrowane produkty lecznicze zawierające tę substancję czynną: Kispilyx i Lenvima. Jedynie produkt Lenvima zarejestrowany jest w wnioskowanym wskazaniu. Jednak żaden z wymienionych produktów leczniczych nie był przedmiotem oceny Agencji. Nie odnaleziono danych dotyczących ceny produktu leczniczego Lenvima na rynku polskim, zatem koszt stosowania leku nie jest znany. Tym samym nie jest możliwe porównanie konkurencyjności cenowej ocenianej technologii z komparatorem.

Zidentyfikowano także inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną sorafenib – lek Sorafenib Teva, który również jest zarejestrowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu w Polsce. Jednak nie odnaleziono danych kosztowych dotyczących powyższego produktu leczniczego, nie był on również podmiotem oceny Agencji.

Mając na uwadze powyższe, w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii, obejmującej 3 opakowania leku Nexavar (opakowanie 200 mg, 112 tabletek) wynosi: [REDAKTOWANE] brutto. Uwzględniając natomiast koszt stosowania leku Nexavar 200 mg na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. powyższy koszt wyniósłby 43 002,99 zł brutto (za 3 opakowania).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Oszacowania w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego przeprowadzono na podstawie następujących założeń:

- Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych
 - W wariantcie minimalnym – 20 pacjentów,
 - W scenariuszu maksymalnym – 300 pacjentów.
- Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta przyjęto według
 - Zlecenia Ministra Zdrowia – [REDAKTOWANE] brutto,
 - Obwieszczenia Ministra Zdrowia – 43 002,99 zł brutto.

Reasumując, przy założeniu minimalnego wariantu liczebności populacji docelowej (20 pacjentów) koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDAKTOWANE] brutto według zlecenia Ministra Zdrowia oraz 860 060 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia.

Natomiast w wariantcie zakładającym maksymalny scenariusz odnośnie liczebności populacji docelowej (300 pacjentów) koszt 3-miesięcznej terapii ocenianą interwencją wynosi [REDAKTOWANE] brutto według zlecenia Ministra Zdrowia oraz 12 900 897 PLN w przypadku kosztu sorafenibu przyjętego na podstawie obwieszczenia.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia, przyjętej średniej masy ciała pacjentów czy zastosowanego dawkowania.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020, Europa;
- zagraniczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020, USA;

- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018, Europa;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2015, Polska;
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SH PTG) 2016, Polska.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w przypadku raka wątrobowokomórkowego jest sorafenib. Wytyczne SH PTG 2016 i EASL 2018 zwracają uwagę na brak markerów serologicznych i molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem. Najnowsze wytyczne zagraniczne wskazują też na możliwość zastosowania lenwatynibu. Oba lekom przypisano taki sam poziom zaleceń. Wytyczne polskie opracowane w 2015 i 2016 roku nie wymieniają lenwatynibu jako technologii alternatywnej dla sorafenibu, przy czym należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Lenvima został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2018 r. Wytyczne NCCN 2020 wymieniają skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu jako inną możliwą interwencję, jednak z niższą siłą zaleceń. Wytyczne ESMO 2020 także wskazują na możliwość wdrożenia immunoterapii z zastosowaniem kombinacji atezolizumabu i bewacyzumabu, lecz z niską siłą zaleceń.

Wytyczne PTOK 2015 i ESMO 2020 nie zalecają standardowej chemioterapii jako leczenia HCC. Rekomendacje nie różnicują postępowania w zależności od lokalizacji przerzutów.

W przypadku przerzutów do kości wytyczne SH PTG 2016 i EASL 2018 rekomendują radioterapię paliatywną, przy czym EASL wskazuje na niski poziom dowodów.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1129.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 oraz raportu nr OT.422.59.2019 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD10: C22.0) – rozsiew do kości”. Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.