



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 286/2019 z dnia 9 września 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy
(ICD10: C73)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD-10: C73).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie z grupy zróżnicowanych raków tarczycy (DTC) postaci niskozróżnicowanej tego nowotworu (PDTC, poorly differentiated thyroid cancer), która ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. Niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) stanowi od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy. Wg odnalezionych wytycznych (ATA 2015) rokowanie w niskozróżnicowanych rakach tarczycy jest gorsze niż u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy. Czas bez nawrotu choroby jest krótszy niż 12 mies., 5-letnie przeżycie całkowite wynosi ok. 72%, a ok. 54% pacjentów umiera w ciągu 10 lat.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną oceniono na podstawie badania randomizowanego DECISION, porównującego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy (a więc w populacji szerszej niż wnioskowana) oraz przeglądu systematycznego (Kawalec 2016), w którym przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy sorafenibem i lenwatynibem, również w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.



W badaniu DECISION (mediana okresu obserwacji: 25,2 msc.) wykazano dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$), natomiast różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC). Wykazano natomiast różnice na niekorzyść sorafenibu dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

Ograniczeniem analizy jest przedstawienie jedynie częściowych wyników (dotyczących przeżycia bez progresji choroby) dla wnioskowanej populacji (PDTC), która stanowiła ok. 10% pacjentów włączonych do badania DECISION. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem (lenwatynibem).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu DECISION wykazano częściej występujące w grupie sorafenibu, w stosunku do placebo, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, wstrzymanie i zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania leczenia. Najpoważniejszymi działaniami niepożdanymi wymienionymi w ChPL są: niedokrwienie i zawał serca, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, krwawienie i przetłok nadciśnieniowy. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa i wysypka.

Metaanaliza wykazała, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znamienne wyższym ryzykiem zgonu niż w grupach kontrolnych - ryzyko względne 1,75.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Brak jest informacji o przeprowadzonej przez EMA lub FDA oceny stosunku relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar w omawianym wskazaniu. Należy przy tym pamiętać, że niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) został wyodrębniony z DTC jako osoba jednostka chorobowa w 2004 r.

W ocenie Rady wyniki badań wskazują na niewielką skuteczność sorafenibu w leczeniu chorych z PDTC, przy stosunkowo wysokiej częstości występowania działań niepożądanych mogących wpływać na jakość życia pacjentów.

Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano jedną (inną niż leczenie wspomagające BSC) alternatywną technologię, która mogłaby zostać

zastosowana we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych – lenwatynib. Ponieważ lenwatynibu nie ma obecnie na rynku polskim, w celu porównania kosztów leczenia z sorafenibem, zestawiono koszty obu leków przedstawione w wytycznych NICE 2018. Leczenie sorafenibem generuje nieco niższe koszty niż terapia lenwatynibem.

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

Do oszacowania rocznej populacji docelowej wykorzystano opinię ekspercką, która prognozuje, iż populacja we wskazaniu raka niskozróżnicowanego tarczycy wyniesie około 20 osób rocznie.

Oszacowany w ten sposób roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie ok. 3,4 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz ok. 2 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL. Jest to jednak oszacowanie obarczone niepewnością ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych.

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

W rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej klasyfikowania niskozróżnicowanego typu raka tarczycy. Niektóre wytyczne (NCCN 2019, NCI 2018) przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego – nierefundowane: sorafenib i lenwatynib. Rekomendacje polskie (Jarzqb 2018) i ESMO 2012 wskazują na nieco odmienny sposób leczenia (refundowane: chemioterapia doksorubicyną i cisplatyną oraz teleradioterapię). Biorąc pod uwagę powyższe oraz zapisy prawne dotyczące RDTL, jako komparator dla sorafenibu przyjęto więc stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC) oraz lenwatynib.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność sorafenibu względem lenwatynibu. Wyniki badań klinicznych porównujących oba leki z placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatynibem. W ramach porównania pośredniego wykazano, iż profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny. Wyniki badań, szczególnie w stosunku do analizowanej, wąskiej grupy pacjentów, obarczone są dużą niepewnością.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar

we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy, jest brak dowodów naukowych, które w wystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej tej terapii. W jedynym badaniu klinicznym porównującym skuteczność zastosowania sorafenibu w porównaniu z placebo, w subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), nie wykazano korzyści z jego zastosowania.

W zleceniu Ministra Zdrowia zawarto informację, że dotychczas u pacjenta nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131.

Nexavar był oceniany w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach dotyczących zróżnicowanego raka tarczycy i raka rdzeniastego tarczycy. We wskazaniach dotyczących raka zróżnicowanego (pęcherzykowego, brodawkowego i oksyfilnego) lek Nexavar uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości oraz pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji. We wskazaniu raka rdzeniastego Nexavar został negatywnie zaopiniowany zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT.

Sorafenib był również przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)” – wskazanie szersze niż określone w obecnym zleceniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w tym przypadku były negatywne.

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 uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.70.2019 „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)”. Data ukończenia: 4 września 2019 r.