

Opinia nr 4/2021

z dnia 11 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w stadium rozsiewu do płuc w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w stadium rozsiewu do płuc u chorych po przeszczepieniu wątroby, chemioterapii i napromienianiu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w stadium rozsiewu do płuc u chorych po przeszczepieniu wątroby, chemioterapii i napromienianiu.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o badanie z randomizacją Cheng 2012, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Wyniki dla subpopulacji chorych z przerzutami do płuc wykazały znamienne korzyści leczenia sorafenibem względem placebo w zakresie punktu końcowego, jakim jest czas do progresji choroby (mediana 2,4 m-ca SOR vs 1,3 m-ca PLC).

W ocenie uwzględniono również, że wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nexavar, a dostępna alternatywna opcja terapeutyczna ma porównywalną efektywność kliniczną.

Pod uwagę wzięto również fakt, że ocena dotyczy szczególnej sytuacji klinicznej tj. pacjenta z przerzutowym HCC po przeszczepieniu wątroby z wieloletnią historią leczenia (leczenie operacyjne, napromienianie, chemioterapia).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar, sorafenib, tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc, 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

ICD-10: C22 – Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek wątrobowych. Ma on postać litego guza unaczynionego przez krew pochodzącą z tętnicy wątrobowej i otoczony jest łącznotkankową torebką.

Większość tego rodzaju nowotworów (powyżej 80%) powstaje w wątrobie marskiej i jest ostatnim etapem sekwencji zmian patologicznych. 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.

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Największa zachorowalność na ten nowotwór obserwowana jest w 6-7. dekadzie życia. W Europie występowanie raka wątroby waha się od ok. 5 na 100 tys. ludności (Europa Zachodnia, Północna i Centralna) do 10,5 na 100 tys. ludności w regionie basenu Morza Śródziemnego.

Oczekiwany czas przeżycia chorych z HCC zależy od stadium zaawansowania choroby, a co za tym idzie rodzaju podjętej terapii. Według wytycznych EASL z 2018 r. oczekiwany czas przeżycia chorych w stadium C wg. BCLC, w tym chorych z przerzutami pozawątrobowymi wynosi 6-8 mies. (prawdopodobieństwo przeżycia roku – 25%).

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne, informacje dołączone do zlecenia oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że alternatywę dla leczenia sorafenibem stanowi lenwatynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Nexavar zawiera substancją czynną sorafenib i jest stosowany w leczeniu pacjentów z:

- rakiem wątrobowokomórkowym (rodzaj raka wątroby);
- zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (rodzaj raka nerek), gdy wcześniejsze leczenie interferonem-alfa albo interleukiną-2 nie powiodło się lub nie może być stosowane;
- zróżnicowanym rakiem tarczycy, gdy nowotwór jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy i nie odpowiada na leczenie jodem radioaktywnym.

W związku z powyższym analizowane wskazanie tj.: rak wątrobowokomórkowy zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Nexavar.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- Cheng 2012, Cheng 2009 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (SOR) z placebo (PLC), w I linii leczenia populacji 266 chorych z zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Ponadto uwzględniono badanie kliniczne z randomizacją: REFLECT (publikacja Kudo 2018) dotyczące skuteczności sorafenibu w porównaniu z lenwatynibem w populacji szerszej niż analizowana, tj. populacji z HCC z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej.

Skuteczność kliniczna

Cheng 2012 – subpopulacja chorych z przerzutami do płuc

Różnice istotne statystycznie na korzyść SOR w porównaniu z PLC raportowano w ocenie czasu do progresji choroby:

- mediana SOR: 2,4 miesiąca vs PLC 1,3 miesiąca; HR = 0,57 [95% CI = 0,36; 0,89].

Różnice pomiędzy SOR i PLC w ocenie przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie: mediana OS w grupie SOR wyniosła 5,6 miesiąca, natomiast w grupie PLC 4,2 miesiąca.

Bezpieczeństwo kliniczne

Cheng 2012

W populacji ogólnej badania (tj. u pacjentów z zaawansowanym HCC) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4. raportowano częściej w grupie SOR w porównaniu z PLC.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie SOR: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, biegunka oraz zmęczenie, natomiast w grupie PLC: zmęczenie.

Raportowane w badaniu zgony uznano za niezwiązane z leczeniem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Nexavar do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotok (w tym: krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból (w tym: jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy.

Z kolei najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu raka wątrobowokomórkowego relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- odnalezione badania dotyczą pacjentów w pierwszej linii leczenia, brak jest zatem dowodów na skuteczność analizowanej technologii w kolejnych liniach tj. ściśle odpowiadających analizowanej populacji (leczenie ratunkowe);
- badaniach większość pacjentów stanowili chorzy z populacji azjatyckiej, co może mieć wpływ na wnioskowanie w odniesieniu do populacji Polski;
- analiza subpopulacji (m.in. z przerzutami HCC do płuc) z publikacji Cheng 2012 była analizą post-hoc. Jak w przypadku każdej takiej analizy, siła statystyczna wyników maleje wraz ze zmniejszaniem się wielkości próby;
- badanie REFLECT przeprowadzone zostało w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z HCC); dostępne wyniki dla subpopulacji również obejmowały populację szerszą: zarówno pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi jak i z zajęciem odnogi żyły wrotnej; w publikacji nie sprecyzowano do jakich narządów występowały przerzuty.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych wskazano, że technologię alternatywną możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu jest lenwatynib.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu (LEN) w porównaniu z sorafenibem (SOR) w populacji z HCC z przerzutami pozawątrobowymi i/lub zajęciem żyły wrotnej (populacja szersza niż wnioskowana) przeprowadzono w badaniu REFLECT.

Wśród pacjentów z przerzutami pozawątrobowymi (EHS) i/lub zajęciem żyły wrotnej nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie OS oraz PFS pomiędzy pacjentami leczonymi SOR i LEN.

Mediana OS wyniosła 9,8 miesiąca wśród pacjentów leczonych SOR i 11,5 miesiąca w grupie LEN. Mediana PFS wyniosła 3,6 i 7,3 mies. odpowiednio dla SOR i LEN.

Różnice istotne statystycznie pomiędzy leczonymi SOR i LEN raportowano w przypadku oceny ORR oraz TTP. Prawdopodobieństwo ORR wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych SOR było istotnie statystycznie o 61% mniejsze względem chorych przyjmujących LEN. Wśród pacjentów z EHS i/lub zajęciem żyły wrotnej leczonych SOR ryzyko wystąpienia progresji było istotnie statystycznie o 12% wyższe niż w grupie LEN. Mediana TTP wyniosła 3,6 i 7,4 mies. odpowiednio dla SOR i LEN .

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii sorafenibem (3 opakowania po 112 tabletek 200 mg) wynosi ██████████ zł.

Sposób dawkowania (4 x 200 mg) według wniosku jest zgodny z dawkowaniem określonym w ChPL Nexavar.

Analizowany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”, B.5. „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

W ocenianym wskazaniu technologią alternatywną dla sorafenibu jest lenwatynib.

Oszacowany koszt brutto 3-miesięcznej terapii lenwatynibem wynosi ██████████ zł dla pacjenta o masie ciała <60 kg oraz ██████████ zł, jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 60 kg.

Należy jednak podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków czy dawkowania (zależnego od masy ciała pacjenta w przypadku technologii alternatywnej).

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące postępowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC):

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2016),
- Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (SH PTG) 2016
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020),
- European Association for the Study of the Liver (EASL 2018).

W odnalezionych rekomendacjach nie wyszczególniono zaleceń dotyczących wyłącznie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i przerzutami do płuc.

We wszystkich odnalezionych wytycznych polskich i europejskich w ramach terapii systemowej HCC sorafenib jest wymieniany jako I linia leczenia (SH PTG 2016, PTOK 2015, ESMO 2020, EASL 2018).

Najnowsze wytyczne europejskie (ESMO 2020, EASL 2018) zalecają również zastosowanie lenwatynibu (produkt leczniczy Lenvima został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2018 r.). Dodatkowo, wytyczne ESMO 2020 wskazują na możliwość wdrożenia immunoterapii z zastosowaniem terapii skojarzonej atezolizumabem i bewacyzumabem.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3841.2020.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc oraz raportu nr OT.422.170.2020 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) – rozsiew do płuc Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.