



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 50/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia
„leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu
produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®), w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu
Zdrowia,, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uznała, że w podgrupach chorych, zdefiniowanych w proponowanym programie terapeutycznym, terapia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem sorafenibu charakteryzuje się zadowalającym stosunkiem ryzyka do efektu klinicznego i jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną o udokumentowanej skuteczności. Ponadto, Rada doceniła ofertę cenową przedstawioną przez Producenta sorafenibu, która pozwoliła istotnie obniżyć koszty terapii.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-150/GB/09) z dnia 14 grudnia 2009r.

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) rozwija się głównie na podłożu marskości, najczęściej związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C. Do innych czynników ryzyka rozwoju HCC należą: aflatoksyny, doustne środki antykoncepcyjne, androgenne środki anaboliczne, alkohol, palenie tytoniu, niektóre pasożytnicze choroby wątroby, niedobór alfa-1-antytrypsyny, hemochromatoza, pierwotna żółciowa marskość wątroby oraz zespół Budda i Chiarięgo.¹

HCC objawia się: postępującym wyniszczeniem, bólem brzucha, uczuciem pełności w nadbrzuszu, brakiem apetytu, wodobrzuszem i obrzękami obwodowymi, żółtaczką, gorączką, krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Objawy te wskazują przeważnie na zaawansowany etap choroby nowotworowej.¹

W 2007 roku HCC odpowiadał za niemal 2tys zgonów w Polsce.²

Obecny standard kliniczny

Podstawą leczenia HCC jest postępowanie operacyjne - resekcja miększu wątroby. Przeszczepienie wątroby można rozważyć w sytuacji braku możliwości resekcji, przy jednoczesnym zachowaniu warunków UNOS (obecność pojedynczego guza o średnicy nie większej niż 5cm lub 2–3 guzów



o średnicy do 3cm każdy oraz brak naciekania naczyń i szerzenia się do węzłów chłonnych, płuc, narządów jamy brzusznej lub kości).³

W przypadku braku możliwości wykonania resekcji lub przeciwwskazań do jej wykonania, można stosować leczenie paliatywne z wykorzystaniem metod ablacyjnych. Alternatywą paliatywnego leczenia chirurgicznego jest radioterapia, chemioradioterapia i systemowa lub przetętnicza chemioterapia.³

Dotychczas stosowane schematy chemioterapii nie mają znamienne korzystnego wpływu na czas przeżycia chorych, wydaje się, że pozwalają uzyskać obiektywną odpowiedź u około 25% chorych. W piśmiennictwie nie ma dowodów (wyniki badań III fazy), które uzasadniałyby stosowanie niestandardowych schematów chemioterapii.³

Opis świadczenia

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib 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).⁴

Sorafenib zarejestrowany jest w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz 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. Przedstawiony wniosek dotyczył tylko pierwszego wskazania.^{4,5}

Sorafenib dostępny jest w postaci tabletek powlekanych à 200mg.⁴

Świadczenie „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia„ obejmuje świadczeniobiorców spełniających następujące kryteria: histologicznie lub cytologicznie rozpoznane HCC, brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność, stan sprawności wg WHO 0-1, czynnościowy stan wątroby w kategorii A w skali Child-Pugh, brak przerzutów poza wątrobą, obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej wg RECIST, odpowiednie wskaźniki morfologii krwi, czynności nerek i czynności wątroby, niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia HCC, wykluczenie ciąży. Sorafenib podaje się codziennie w dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki 200mg). Świadczeniobiorcy będą kończyć udział w programie w przypadku: zgonu, progresji choroby, wystąpienia działań niepożądanych, uniemożliwiających kontynuację leczenia, istotnego w ocenie lekarza prowadzącego pogorszenia jakości życia chorego lub rezygnacji chorego.⁶

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej oparta była na jednym badaniu RCT III fazy oraz kilku badaniach II fazy.

W rocznej obserwacji, sorafenib zmniejszał śmiertelność pacjentów z RCC – RR 0,83 (95% CI: 0,73-0,95) NNT 9 oraz poprawiał przeżycie całkowite średnio o 2,8mies. – 10,7 vs 7,9mies, HR 0,73 (95% CI: 0,58-0,92). Wyniki leczenia były lepsze u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów poza wątrobę. Jednocześnie, sorafenib nie wpływał na czas do progresji bezobjawowej.⁵

Nie przedstawiono danych na temat wpływu leczenia na jakość życia pacjentów z HCC.⁵

Badania II fazy również wskazują na istotny wpływ sorafenibu na przeżycie całkowite badanych.⁵

Inne badanie RCT III fazy, nie włączone do analizy, przeprowadzone na populacji azjatyckiej, również wskazywało na poprawę ogólnego przeżycia pacjentów z HCC stosujących sorafenib – 6,5 vs 4,2mies, HR 0,68 (95% CI: 0,50-0,93).⁷

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie sorafenibu wiąże się z bardzo częstym i częstym występowaniem działań niepożądanych ze strony: układu pokarmowego (biegunki, nudności, wymioty), skóry (wysypka, świąd, łysienie,

zespół ręka-stopą), powikłań hematologicznych (niedokrwistość, leukopenia), psychiatrycznych (anoreksja, depresja), nadciśnienia tętniczego i ogólnych działań niepożądanych (osłabienie, objawy grypopodobne, utrata masy ciała). Ponadto, sorafenib, jako inhibitor angiogenezy, prowadził do podwyższonego ryzyka krwawień narządowych.⁴

Przedstawiona analiza bezpieczeństwa, oparta o doniesienia ze wszystkich poziomów wiarygodności, potwierdzała powyższe obserwacje.⁵

Podobnie jak inne inhibitory angiogenezy, sorafenib zwiększał ryzyko perforacji układu pokarmowego.⁸

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Rada uwzględniła analizy ekonomiczne i wpływu na budżet oparte o ofertę cenową z dnia 18 czerwca 2010.⁹

Analiza ekonomiczna, przeprowadzona dla horyzontu 11 lat wykazała średni koszt za zyskany rok życia na poziomie 130 tys. złotych/LYG. Wynik analizy był wrażliwy głównie na parametry dotyczące efektywności klinicznej terapii HCC.⁵

Analiza wpływu na budżet wykazała, że uruchomienie wnioskowanego terapeutycznego programu zdrowotnego wiązałoby się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 1,11; 4,67 i 6,41 mln złotych w kolejnych latach działania programu.⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. A. Szczeklik i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Krajowy rejestr nowotworów <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
3. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — Polska Unia Onkologii 2009 r.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar
5. Materiały dostarczone przez Producenta
6. Pismo Ministra Zdrowia przekazujące projekt terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia raka wątrobowokomórkowego przy użyciu produktu leczniczego Nexavar (pismo znak: MZ-PL-460-8365-251/GB/10) z dnia 30 kwietnia 2010r.)
7. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34
8. Sorafenib – New indication. *Prescrire international* april 2009/ vol 18 no 100. p59
9. Pismo Bayer Sp. z o.o. z dnia 18 czerwca 2010 dotyczące oferty cenowej produktu leczniczego Nexavar®