



Rekomendacja nr 50/2011

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.

Zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14 grudnia 2009 roku sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był za wysoki w stosunku do efektywności klinicznej. Akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki obecnej propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.

Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki.

Nowotwory nerki stanowią ok. 2 - 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Raki nerkowokomórkowe stanowią 85 - 90% guzów mięszzowych nerki. Rozpoznawane są najczęściej w 6 i 7 dekadzie życia. Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2.²

Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem 40% chorych. Szacowane 5-letnie przeżycie wynosi 54% dla mężczyzn i 57% dla kobiet. W 2008 r. zanotowano 4164 zachorowań (mężczyźni 2468; kobiety 1695) i 2563 zgonów (mężczyźni 1574; kobiety 989) z powodu raka nerki (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów).²

Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających); rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej.²

W związku z rozwojem nieinwazyjnych metod obrazowania u około 25-40% chorych raki nerki rozpoznawane są obecnie w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Klasyczna triada objawów (krwimocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy



łędźwiowej) występuje obecnie tylko u 10% chorych. Jednak niemal 1/3 chorych ma w chwili rozpoznania objawowe przerzuty, a u niemal połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania.²

Etiologia jest nieznaną. Ryzyko zachorowania na RCC (rak nerkowokomórkowy) zwiększają zaburzenia genetyczne (np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel i Lindau) i czynniki nabyte – palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet, narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromieniowanie miednicy.²

Średnia liczba pacjentów leczonych w latach 2004- 201 w związku z rozpoznaniem C64 wg danych pochodzących z systemów informatycznych NFZ to ■■■ pacjentów rocznie. Populacja osób, u których możliwe jest drugorzutowe leczenie pazopanibem oraz sorafenibem wyniesie łącznie około ■■■ pacjentów (pazopanib około ■■■ pacjentów, sorafenib około ■■■ pacjentów).

Zgodnie z oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego docelowa populacja będzie kształtować się następująco w scenariuszu podstawowym: 1 rok- ■■■ osób, 2 rok – ■■■ osób, 3 rok - ■■■ osób.²

Według opinii eksperta skutki następstw choroby lub stanu zdrowia są następujące: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/choroba, obniżenie jakości życia. Świadczenie wpływa na zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Dostępne metody leczenia (dane z 2006 r.) obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmięnionej części nerki, tylko u wybranych chorych), embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny), paliatywne leczenie operacyjne, chemioterapię (w tym leczenie celowane) i immunoterapię oraz leczenie adiuwantowe (stosowanie interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).²

W farmakoterapii chorych z rozsiałym rakiem nerki wykorzystuje się inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib), inhibitory kinaz serynowo-treoninowych (temsylolimus, ewerolimus), przeciwciała monoklonalne (bewacyzumab) oraz cytokiny (interferon). Sorafenib i pazopanib można stosować w przypadku oporności na cytokiny.²

W zależności od liczby czynników chorych kwalifikuje się do jednej z kategorii prognostycznych wg klasyfikacji MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) uwzględniającej różne czynniki: korzystne rokowanie (0 czynników), pośrednie (1-2 czynniki), niekorzystne (3 lub więcej). Średnie przeżycie chorych na uogólnionego RCC wynosi około 12 miesięcy.²

I linia leczenia: korzystne i pośrednie rokowanie – stosuje się cytokiny, sunitynib, pazopanib, bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem, sorafenib. W niekorzystnym rokowaniu - temsylolimus, inne leki.²

II linia leczenia: sorafenib, pazopanib, ewerolimus, leczenie sekwencyjne inhibitorami kinaz tyrozynowych.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Sorafenib jest wielokinazowym inhibitorem kinazy białkowej, który wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwangiogenne.²

Polska Unia Onkologii 2010

Nowe możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą: leki antyangiogenne – wielokinazowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib i sorafenib) i monoklonalne przeciwciała

anty-VEGF (bewacyzumab); inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsirolimus). W badaniu z losowym doborem chorych wykazano, że zastosowanie sorafenibu u pacjentów z grupy pośredniego i korzystnego rokowania po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii prowadzi do znamienego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo (odpowiednio: 6 i 3 miesiące oraz 19 i 16 miesięcy). Zastosowanie sorafenibu można rozważyć w ramach drugiej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego raka nerki po wcześniejszej immunoterapii, przy czym zastosowanie leku ograniczają zastrzeżenia podobne do wspomnianych wcześniej (działania niepożądane o profilu zbliżonym do sunitynibu, brak czynników predykcyjnych, wysoki koszt leku). W praktyce klinicznej u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego należy zawsze rozważyć możliwość chirurgicznego leczenia paliatywnego, a także radioterapii i postępowania objawowego. Wycięcie przerzutów (płuca, mózg, kości) jest możliwe w przypadku ograniczonej liczby zmian w jednym narządzie i długiego okresu od nefrektomii. W przypadku planowanej immunoterapii u chorych z pierwotnym rozsiewem zaleca się wykonanie nefrektomii, co poprawia skuteczność leczenia. Decyzja o zastosowaniu immunoterapii lub leków antyangiogennych (sunitynib, bewacyzumab, sorafenib) oraz temsirolimusu powinna uwzględniać ocenę ryzyka powikłań i przeciwwskazania internistyczne oraz wysoki koszt leczenia. W miarę możliwości wskazane jest leczenie w ramach badań kontrolowanych.²

Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego aktualizacja. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leki cytotoksyczne i hormonalne. Korzyści z immunoterapii (interferon a lub/i interleukina 2) są umiarkowane i cytokiny mogą być skuteczne wyłącznie w podgrupie chorych o korzystnym rokowaniu (małe ryzyko) z przerzutami ograniczonymi do płuc. Obecny stan wiedzy pozwala na stosowanie immunoterapii (interferon a) jedynie w pierwszej linii leczenia u wybranych chorych z grupy korzystnego rokowania, natomiast sunitynib stosuje się w ramach pierwszej linii leczenia chorych z grupy korzystnego i pośredniego rokowania (małe i pośrednie ryzyko). Pazopanib stosowany w pierwszej linii leczenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, natomiast dotychczas nie poznano jego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Bewacyzumab skojarzony z interferonem a w pierwszej linii leczenia — mimo istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji — pozostaje bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Temsirolimus zaleca się u chorych z grupy niekorzystnego rokowania (duże ryzyko). Obecny stan wiedzy wskazuje na możliwość stosowania sorafenibu lub pazopanibu w przypadku oporności na cytokiny. Ewerolimus jest jak dotychczas jedynym lekiem o udowodnionej aktywności u chorych z progresją w czasie lub po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych.²

Łączna wartość wydanych zgód dla sorafenibu w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wyniosła ponad ■■■ PLN na rok 2009 i ponad ■■■ PLN na rok 2010.²

Sorafenib jest wskazany w leczeniu: raka wątrobowokomórkowego oraz raka nerkowokomórkowego, w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem α albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.²

Zlecenie Ministra Zdrowia zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach nowotworzonego programu zdrowotnego. W projekcie programu terapeutycznego znajdują się następujące kryteria włączenia dla sorafenibu: udokumentowane rozpoznanie histologiczne RCC jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (>60%) komponentem jasnokomórkowym, w zaawansowanym nowotworze (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem IFN- α lub przeciwwskazanie do dalszego stosowania INF- α .²

Odniesienie się do zapisów proponowanego zleceniem MZ programu terapeutycznego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” w zakresie związanym z przedmiotową technologią

Rekomendując zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego

w ramach nowotworzonego programu zdrowotnego Prezes widzi potrzebę podkreślenia, co następuje (odnośnie kryteriów włączenia do udziału w programie) ²:

- Brak obiektywnych możliwości lub duża trudność precyzyjnego określenia procentowego udziału komponenty raka jasnokomórkowego w masie guza. Wydaje się, że można to zastąpić stwierdzeniem bardziej ogólnym o „przeważającej komponente raka jasnokomórkowego”(pkt. 2.1.).
- Zastąpienie punktu 2.11 w brzmieniu: „Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych (wyjątek - przedinwazyjny rak szyjki macicy i podstawnokomórkowy) – wykluczone” treścią: „Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych wymagających terapii i/lub znacznie pogarszających rokowanie”. Wydaje się, że współistnienie nowotworów o względnie dobrym rokowaniu i/lub nie wymagających prowadzenia terapii (np. przewlekła białaczka limfatyczna, rak prostaty) nie powinno ograniczać pacjentowi dostępu do leczenia zaawansowanego raka nerki, zwłaszcza jeżeli rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem jest lepsze.
- Zastąpienie punktu 2.12d w brzmieniu: „Czynność tarczycy – prawidłowa (nieobecność niewyrównanego zaburzenia czynności tarczycy) treścią: „Czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie” ².

Efektywność kliniczna

Przegląd systematyczny i analiza kliniczna były już w 2009 r. przedmiotem oceny AOTM, przedstawiono krótkie podsumowanie danych z tego opracowania oraz najważniejsze dane z publikacji złożonych w celu aktualizacji – ze względu na brak dodatkowych istotnych nowych dowodów naukowych zmieniających obraz kliniczny sorafenibu stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki oceniano w 2 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w stadium zaawansowanym po niepowodzeniu leczenia systemowego. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej sorafenib lub placebo przyjmowane doustnie dwa razy na dobę w dawce 400 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (badanie TARGET) oraz procent pacjentów u których nie nastąpiła progresja w ciągu 12 tyg. (Ratin2006). Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były wyjściowo podobne w obu grupach pacjentów. ²

Przeżycie całkowite

W badaniu TARGET dwa pierwsze porównania przeprowadzono jako oszacowania wstępne (interim analysis). ²

Ostateczną ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono po wystąpieniu założonej liczby zdarzeń, tj. 540 zgonów, po 16 miesiącach po umożliwieniu rozpoczęcia stosowania sorafenibu przez chorych z grupy placebo. Podczas pierwszej analizy (przed cross-over) wstępnej mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie sorafenibu. Podczas drugiej analizy wstępnej (6 miesięcy po cross-over) mediana OS wynosiła 19,3 miesiąca w grupie sorafenibu oraz 15,9 w grupie placebo, wynik ten był znamieny statystycznie: HR = 0,77 (95%CI:0,63-0,95) W oszacowaniu zgodnym z intention-to-treat w końcowej analizie przeżycia mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,8 miesiąca w grupie sorafenibu i 15,2 miesiąca w grupie placebo, wynik ten nie był znamieny statystycznie: HR = 0,88 (95% CI: 0,74 - 1,04; p=0,146). Cenzorowanie obserwacji znamienie zwiększało przeżycie w porównaniu do placebo, mediana przeżycia wyniosła w grupie sorafenibu 17,8 miesiący, natomiast w placebo – 14,3 miesiąca: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,97; p=0,0287). ²

Przeżycie bez progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (styczeń 2005) w grupie sorafenibu wyniosła 5,5 mies., a w grupie placebo 2,8 mies. (p<0,001). W ocenie niezależnych radiologów sorafenib zmniejszył ryzyko progresji o 56% (HR=0,44; 95% CI: 0,35-0,55; p<0,001). Stosowanie sorafenibu wiązało się ze znamienym, 56% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby: HR = 0,44 (95% CI: 0,35; 0,55); NNT = 9 (95% CI: 6, 19; p<0,001). Ocena wykonana przez badaczy w tym czasie potwierdziła te wyniki. Kolejna ocena została wykonana przez badaczy w czasie umożliwienia przechodzenia z sorafenibu do grupy placebo (maj 2005) i dotyczyła wszystkich 903 pacjentów. Potwierdziła ona

wcześniejsze obliczenia. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 5,5 miesiąca w grupie sorafenibu i była znamienne wyższa w porównaniu do placebo – 2,8 miesiąca: HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,60; p <0,001).²

Odpowiedź na leczenie

Sorafenib istotnie zwiększał prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej i stabilnej choroby w porównaniu z placebo (p<0,001). W badaniu TARGET 169 pacjentów otrzymywało sorafenib dłużej niż rok. W tej populacji mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 10,9 mies. (95% CI: 9,3-12,8), a odsetek kontroli choroby 92%. Odpowiedź obiektywną w tej podgrupie zaobserwowano łącznie u 23% pacjentów. U 95% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z lekiem, przy czym większość (66%) stanowiły zdarzenia w stopniu 1/2 wg CTC (Common Terminology Criteria). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (74%), reakcje skórne (ok. 50%), łysienie (39%) i zmęczenie (38%) oraz nadciśnienie (25%). Wśród działań niepożądanych o 3/4 stopniu nasilenia dominowały zespół dłoniowo-podeszwowy (7%) i nadciśnienie (5%). Odsetki związanych z leczeniem epizodów niedokrwienych serca (2%) oraz uszkodzeń czynnościowych lewej komory serca (1%) były niskie. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły łącznie u 11% pacjentów. 45% pacjentów nie wymagało redukcji dawki leku z powodu działań niepożądanych, u pozostałych najczęstszymi przyczynami redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia były HFSR (hand foot skin reaction) i biegunka. Nie było konieczności zmiany dawki leku z powodu wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Jednocześnie zaobserwowano, że większość działań niepożądanych występowała w pierwszych 3 cyklach leczenia, zdecydowanie zmniejszając swoje natężenie w dalszym okresie leczenia.²

Analiza podgrup badania fazy III TARGET

W badaniu TARGET łącznie uczestniczyło 903 pacjentów, ocenie poddano dane pacjentów leczonych wcześniej cytokinami (sorafenib n=374, placebo n=368) w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali wcześniej cytokin (sorafenib n=77, placebo n=84).²

Przeżycie wolne od progresji (PFS) było znamienne lepsze u pacjentów leczonych sorafenibem w obu podgrupach (wcześniej leczeni: 5,5 mies. vs 2,7 mies; p<0,05; wcześniej nieleczeni: 5,8 mies. vs 2,8 mies.; p<0,05). Także odsetki korzyści klinicznych były znamienne większe w grupach otrzymujących sorafenib (leczeni cytokinami: 83% vs 54,3%, nieleczeni: 85,7% vs 56%). Sorafenib był dobrze tolerowany w obu podgrupach. Ponadto odpowiedź częściowa wystąpiła u 2% pacjentów przyjmujących sorafenib vs 0% w grupie placebo, choroba stabilna: 78% sorafenib vs 55% placebo, progresja choroby: 9% sorafenib vs 30% placebo.²

Opublikowano też wyniki pomiaru jakości życia leczonych sorafenibem w badaniu TARGET [4]. Jakość życia mierzono kwestionariuszem Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), objawy FACT-Kidney Cancer Symptom Index (FKSI). Oceny dokonywali sami pacjenci. Wyniki FACT-G i ogólny FKSI u leczonych sorafenibem były porównywalne z osiąganymi podczas podawania placebo. Jednoczynnikowa analiza wyników FKSI wykazała istotną przewagę sorafenibu (mniej uciążliwych objawów) w większości podskal, z wyjątkiem „obawy o objawy niepożądane leczenia”.²

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych u co najmniej 5% pacjentów były: biegunka (38% w grupie sorafenibu vs 9% w grupie placebo); wysypka (28% vs 9%); łysienie (25% vs 3%); zespół dłoniowo – podeszwowy (19% vs 3%); rumień (15% vs 4%); świąd (17% vs 4%); męczliwość (15% vs 11%); nadciśnienie tętnicze (12% vs 1%); suchość skóry (11% vs 2%); anoreksję (9% vs 5%); ból głowy (6% vs 3%); nudności (16% vs 12%); wymioty (10% vs 6%); zaparcia (6% vs 3%); bóle stawów (6% vs 3%); bóle kończyn (6% vs 2%); astenię (9% vs 4%).³

Zastoinowa niewydolność serca: w badaniach klinicznych sponsorowanych przez podmiot zgłoszono jako działanie niepożądane występowanie zastoinowej niewydolności serca u 1,9% pacjentów leczonych sorafenibem (n= 2276). W badaniu o numerze protokołu 11213 (RCC) zgłoszono występowanie zdarzeń niepożądanych potwierdzających zastoinową niewydolność serca u 1,7%

pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu o numerze protokołu 100554 (HCC – rak wątrobowokomórkowy) zdarzenie to zgłoszono u 0,99% osób leczonych sorafenibem oraz u 1,1% chorych otrzymujących placebo.³

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych: bardzo często opisywano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Podwyższona aktywność lipazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) wystąpiła u 11 % i 9 % chorych w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 (RCC) i w badaniu 3 (HCC), w porównaniu z 7 % i 9 % pacjentów w odpowiednich grupach placebo. Podwyższenie aktywności amylazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE opisywano u 1 % i 2 % chorych w grupie produktu sorafenib odpowiednio w badaniu 1 i badaniu 3, w porównaniu z 3 % pacjentów w każdej grupie placebo. Klinicznie jawne zapalenie trzustki stwierdzono u 2 spośród 451 chorych leczonych sorafenibem (stopień 4 wg CTCAE) w badaniu 1, u 1 spośród 297 chorych leczonych w badaniu 3 (stopień 2 wg CTCAE) i u 1 z 451 (stopień 2 wg CTCAE) w grupie placebo w ramach badania 1.³

Hipofosfatemia była bardzo często stwierdzana w badaniach laboratoryjnych i zaobserwowano ją u 45 % i 35 % chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu z 12 % i 11 % w odpowiednich grupach placebo. Hipofosfatemia stopnia 3 wg CTCAE (1 - 2 mg/dl) w badaniu 1 wystąpiła u 13 % leczonych sorafenibem i u 3 % pacjentów z grupy placebo, w badaniu 3 natomiast u 11 % chorych leczonych sorafenibem i 2 % pacjentów z grupy placebo. W badaniu 1 nie obserwowano hipofosfatemii stopnia 4 wg CTCAE (< 1 mg/dl) ani w grupie otrzymującej sorafenib ani w grupie placebo, a w badaniu 3 odnotowano 1 przypadek w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem sorafenibu jest nieznana. Do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które występowały u 5 % chorych otrzymujących sorafenib należą limfopenia i neutropenia.³

Ocena bezpieczeństwa w badaniach klinicznych

W pierwszej części badania TARGET, częstość wykluczeń z badania z powodu działań niepożądanych była podobna w obu grupach (10% vs 8%). Przypadki redukcji dawki były częstsze w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo (13% vs 3%; $p < 0,001$); podobnie przypadki odłożenia leczenia z powodu działań niepożądanych (21% vs 6%; $p > 0,001$), związane głównie z wystąpieniem zdarzeń dermatologicznych i żołądkowo-jelitowych (zespół ręka-stopa, wysypka, biegunka). Działania niepożądane występowały głównie w stopniu 1 i 2. Do najczęstszych należały: biegunka, wysypka, zespół ręka-stopa, zmęczenia, reakcje skórne, łysienie i nudności. Niedokrwienie i infekcje mięśnia sercowego wystąpiły u 12 pacjentów z grupy sorafenibu (3%) i 2 z grupy placebo (<1%), $p = 0,01$. Wśród tych poważnych działań niepożądanych 11 (w tym 2 zgony w grupie sorafenibu i 1 w grupie placebo) związanych było z otrzymywanym leczeniem.²

Ocena bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

Przegląd Bhojani 2008: w grupie sorafenibu najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: biegunka, wysypka, zmęczenie, zespół dłoniowo – podeszwy, łysienie, i nudności. Anemię 3 i 4 stopnia obserwowano u 3%, natomiast limfopenię u 13% pacjentów. Niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał wystąpił u 3% leczonych. Działania niepożądane stopnia 3-4 były mniej częste w grupie sorafenibu i wyniosły <1% - 13%, w porównaniu do grupy sunitynib <1% - 16% oraz temsirolimus 1% - 20%.²

Chu 2009: u pacjentów przyjmujących sorafenib częstość występowania zespołu skórno ręka-stopa stopnia 1-4 wynosiła 33,8% (95%CI: 24,5-44,7). Te działania niepożądane były istotnie częstsze u pacjentów z rakiem nerki w porównaniu do innych nowotworów. Natomiast częstość występowania zespołu ręka-stopa stopnia 3-4 wynosiła 8,9% (95%CI: 7,3- 10,7). Przyjmowanie sorafenibu związane było z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zespołu skórno ręka-stopa w porównaniu z grupa kontrolną: RR=6,6 (95%CI:3,7-11,7).²

Wu 2008: u pacjentów przyjmujących sorafenib częstość nadciśnienia wszystkich stopni wynosiła 23,4% (95%CI:16,0-32,9), natomiast częstość nadciśnienia stopnia 3 lub 4 - 5,7% (95%CI: 16,0-32,9). Przyjmowanie sorafenibu było związane z ponad 6- krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia

nadciśnienia tętniczego (bez względu na stopień) w porównaniu z grupą kontrolną) RR=6,11 (95%CI:2,44-15,32).²

Inne doniesienia na temat bezpieczeństwa

Prescrire 2009: doniesienia odnoszące się do 63 przypadków perforacji w przewodzie pokarmowym u pacjentów stosujących sorafenib. U 40 osób perforacja umiejscowiona była w jelicie grubym lub okrężnicy i nie była związana z wrzodem żołądkowo-dwunastniczym. Inne inhibitory VEGF (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) (sunitynib, bewacyzumab) są również związane ze wzrostem ryzyka perforacji. Inne działania niepożądane podczas terapii sorafenibem to zwiększone ryzyko krwawień u chorych przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe, a w zakresie wskaźników laboratoryjnych większe ryzyko limfopenii 3 i 4 stopnia, neutropenii, hiperlipazemii i hipofosfatemii. Uważa się, że sorafenib hamuje w średnim stopniu czynność szpiku.²

Efektywność kosztowa

Od czasu poprzedniego zlecenia dotyczącego analogicznego problemu decyzyjnego nie otrzymano nowej analizy ekonomicznej, dlatego też przytoczone zostanie podsumowanie analizy z poprzedniego raportu dotyczącego wnioskowanego problemu decyzyjnego. W analizie oceniono efektywność sorafenibu we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy, po niepowodzeniu terapią interferonem α albo interleukiną-2 lub nie kwalifikujących się do takiej terapii w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii paliatywnej. Na drodze modelowania wyniki badań klinicznych ekstrapolowano na dożywotni horyzont czasowy (jednak bez podania długości tego okresu). Analizy wykonano również dla 2,5 letniego horyzontu czasowego, który odpowiadał całkowitej długości obserwacji w badaniu klinicznym TARGET. Jednak model przeżycia przyjęty w analizie podstawowej opierał się na prawdopodobieństwach przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji z publikacji Escudier 2007 (analiza interim).²

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Założono że sorafenib jest jedynym dostępnym preparatem w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Przyjętą w analizie miarą efektywności klinicznej były dodatkowe lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie dotyczą oceny jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki leczonych sunitynibem. Założenie było aktualne na czas wykonywania analiz. Na dzień dzisiejszy w projekcie programu terapeutycznego w II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia cytokinami) proponowane są dwa leki: sorafenib i pazopanib.²

W analizach zastosowano model drzewa decyzyjnego. Dodatkowo założono współfinansowanie leku przez podmiot. Wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładając następujące warianty: wzrost kosztów, poza sorafenibem +25%, spadek kosztów, oprócz sorafenibu -10%, dyskontowanie: koszty 5%; efekty 3,5% lub 0%; brak dyskontowania, użyteczności stanów zdrowia z 2 innych analiz, alternatywny model przeżycia (przy wykorzystaniu danych z publikacji końcowej Escudier 2009). Należy zwrócić uwagę na fakt, że poprzednia analiza została wykonana przy założeniu kosztu jednostkowego sorafenibu dla płatnika ■■■ PLN za jedno opakowanie leku, czyli około ■■■ PLN za 1 mg leku. Według aktualnej propozycji cenowej podmiotu odpowiedzialnego cena dla płatnika za opakowanie to ■■■ PLN, co daje w przeliczeniu cenę za 1 mg leku na poziomie ■■■ PLN. W założeniach starej analizy ekonomicznej opcja współfinansowania 1 opakowania na ■■■ (■■■ z ■■■) zawarta była jako wariant opcjonalny. Według aktualnej propozycji cenowej analogiczna propozycja współpłacenia jest przedstawiana jako wariant podstawowy. Nie ma możliwości uaktualnienia analizy ekonomicznej ze względu na fakt, że wnioskodawca nie dostarczył modelu w edytowalnej formie.²

Wyniki analizy kosztów efektywności

W zależności od zastosowanego horyzontu czasowego obliczona wartość parametru ICER wynosi: ■■■ PLN/LYG w dożywotnim horyzoncie czasowym i ■■■ PLN/LYG w horyzoncie czasowym badania klinicznego (2,5 lat). Dodatkowo przeprowadzono analizę alternatywną dla założenia współfinansowania co ■■■ opakowania według której współczynnik ICER wynosił ■■■ PLN/LYG dla horyzontu dożywotniego i ■■■ PLN/LYG dla horyzontu badania klinicznego.

W zależności od zastosowanego horyzontu czasowego obliczona wartość parametru ICER wynosi: ■ PLN/QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym i ■ PLN/QALY W horyzoncie czasowym badania klinicznego (2,5 lat). Dodatkowo przeprowadzono analizę alternatywną dla założenia współfinansowania co ■ opakowania według której współczynnik ICER wynosił ■ PLN/LYG dla horyzontu dożywotniego i ■ PLN/LYG dla horyzontu badania klinicznego.²

Wnioski z analizy Coon 2008

Dla sorafenibu w porównaniu z BSC w leczeniu II linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami inkrementalny zysk zdrowotny wynosił 0,23 dla QALY i 0,30 dla LYG. Koszt inkrementalny terapii sorafenibem w porównaniu z BSC wynosił £24 001. Czas leczenia sorafenibem wynosił 8,7 miesiąca, koszt inkrementalny uzyskania dodatkowego roku życia był równy 78 960 £/LYG, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosił 102498 £/QALY.²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy było porównanie wpływu na wydatki płatnika dwóch scenariuszy: nowego (finansowanie sorafenibu w ramach programu terapeutycznego) i aktualnego (brak finansowania w ramach programu terapeutycznego, zwrócono jednak uwagę na fakt, że ■ osoby (stan na 2010r. wg informacji podmiotu odpowiedzialnego) otrzymują leczenie w ramach indywidualnych zgód).²

Oprócz scenariusza podstawowego przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalny maksymalny), które różniły się wielkością włączanej populacji. Populację szacowano na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących zachorowań na raka nerki w Polsce w dwu wariantach. Wariant 1 (podstawowy) - do leczenia sorafenibem kwalifikowali się pacjenci uprzednio leczeni cytokinami (interferonem α lub interleukiną-2). Wariant 2 - uwzględniający dodatkowo pacjentów, u których uprzednio stosowano sunitynib. Aby określić docelową populację autorzy analizy wyszli od całkowitej populacji liczby zachorowań na raka nerki (na podstawie historycznych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów) i następnie ekstrapolowali dane na przyszłe lata. Oszacowana w analizie podmiotu odpowiedzialnego populacja docelowa (wariant 1 - podstawowy) wyniosła ■ osób w pierwszym roku, ■ w drugim i ■ w trzecim roku. W wariantie 2 (uwzględnienie pacjentów po niepowodzeniu sunitynibu) oszacowano następującą wielkość populacji: ■ osoby w pierwszym roku, ■ w drugim i ■ osoby w trzecim.²

Modelowanie populacji odbywa się w miesięcznych cyklach, założono, że pacjenci będą dołączać do programu zgodnie z krzywą logarytmiczną, a docelowa populacja zostanie osiągnięta po 5 latach. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Opisano horyzont 3 lat.²

Należy wziąć pod uwagę, że w II linii leczenia dostępny jest obecnie poza sorafenibem również pazopanib. Założenia wariantu drugiego są niezgodne z założeniami programu terapeutycznego, który zakłada podawanie sorafenibu tylko po niepowodzeniu interferonu α . Dodatkowo szacowanie osiągnięcia populacji docelowej w czasie 5 lat i przyjęcie horyzontu czasowego całej analizy na 3 lata powoduje obniżenie kosztów szczególnie, że w ramach programu terapeutycznego wysoce prawdopodobne, że osiągnięcie docelowej populacji nastąpi szybciej ze względu na względnie małą populację i wysoce specjalistyczne leczenie (łatwość osiągnięcia szybko wysokiej świadomości dostępności tej formy leczenia wśród lekarzy specjalistów).²

Łączne koszty uwzględnione w analizie podmiotu odpowiedzialnego w ujęciu miesięcznym dla jednego pacjenta wynoszą ponad ■ PLN dla sorafenibu i ponad ■ PLN dla leczenia objawowego/paliatywnego.²

Prognozowane łączne wydatki ponoszone w scenariuszu aktualnym przez płatnika publicznego w związku z leczeniem objawowym chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia wyniosą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego ■ PLN. W związku z finansowaniem leczenia z udziałem sorafenibu w przypadku realizacji scenariusza nowego, wydatki płatnika wynoszą ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego. Przewidywane całkowite wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym w związku z leczeniem objawowym chorych po niepowodzeniu pierwszej

linii leczenia wyniosą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego ■ PLN. W związku z finansowaniem leczenia z udziałem sorafenibu w przypadku realizacji scenariusza nowego, wydatki płatnika wynoszą ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego.²

Oszacowane całkowite wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym w związku z leczeniem objawowym chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia wyniosą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego ■ PLN. W związku z finansowaniem leczenia z udziałem sorafenibu w przypadku realizacji scenariusza nowego, wydatki płatnika wynoszą ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oszacowano przewidywane wydatki przy założeniu RDI na poziomie 100%. Ten wariant wydaje się bardziej odpowiadać rzeczywistemu sposobowi rozliczania wydatków niż wariant podstawowy z RDI <100%. W tym wariantcie analizy, prognozowane łączne wydatki ponoszone w scenariuszu aktualnym przez płatnika.²

publicznego w związku z leczeniem objawowym chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia wyniosą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego ■ PLN. W związku z finansowaniem leczenia z udziałem sorafenibu w przypadku realizacji scenariusza nowego, wydatki płatnika wynoszą ■ PLN w pierwszym roku, ■ PLN w drugim roku oraz ■ PLN w trzecim roku horyzontu czasowego.²

Opinia NFZ

Założenia: koszt substancji czynnej 1mg- ■ PLN, koszt dobowy (800mg) ■ PLN; koszt kwalifikacji i monitorowania uwzględniono w rocznym ryczałcie za diagnostykę; dane liczbowe dotyczące populacji: II linia leczenia; pacjenci włączani do leczenia od miesiąca stycznia 2012 r. z ■% poziomem wysycenia w pierwszym roku leczenia; liczba pacjentów włączanych do leczenia proporcjonalna do dynamiki wzrostu populacji leczonej sunitynibem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w 2010 r.; średni czas trwania leczenia dla sorafenibu: 167 dni. Nie uwzględniono darmowych opakowań (■/ rok) leku w terapii charytatywnej. Prognozowane koszty realizacji programu na rok 2012 wyniosą ponad ■ PLN, na rok 2013 – ponad ■ PLN, w kolejnych 3 latach w każdym roku – ponad ■ PLN.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych, z czego wszystkie zalecają stosowanie sorafenibu w leczeniu raka nerki w II linii leczenia.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network Kidney Cancer ver. 2.2011

NCCN rekomenduje sorafenib, sunitynib i pazopanib w II linii leczenia raka nerki o przewodze typu jasnokomórkowego [poziom rekomendacji I] po niepowodzeniu cytokin, natomiast u pacjentów wcześniej leczonych sorafenibem, sunitynibem i pazopanibem rekomendowany jest ewerolimus.²

European Society for Medical Oncology – ESMO 2010 Renall cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Obecnie w systemowym leczeniu zaawansowanego raka nerki zatwierdzonych jest 8 produktów leczniczych: interleukina-2 (IL2), interferon α , sorafenib, sunitynib, temsyrolimus, bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem, ewerolimus i pazopanib (tylko w USA). Tylko interferon (w latach 90-tych XX wieku) i temsyrolimus (u pacjentów ze złym rokowaniem) wykazały znaczące wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. W przypadku raka jasnokomórkowego (ang. clear cell carcinoma) w I linii leczenia zalecanie jest podawanie sunitynibu lub terapia skojarzona bewacyzumabem i interferonem – w przypadku pacjentów o dobrym lub pośrednim rokowaniu, oraz temsyrolimus – u pacjentów o złym rokowaniu (na podstawie klasyfikacji MSKCC) [poziom rekomendacji IA].²

W II linii leczenia u pacjentów u których nie powiodło się leczenie cytokinami powinien być stosowany sorafenib [IA] lub pazopanib, sunitynib pozostaje opcją na podstawie wyników badań II fazy. U pacjentów którym nie powiodło się leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej,

ewerolimus jest standardem od czasu zarejestrowania w 2009 roku. W przypadku rozpoznania histologicznego non-clear cell carcinoma sunitynib i sorafenib są rozważane jako opcja o umiarkowanej skuteczności, jednakże temsirolimus może być alternatywą, bazując na analizie podgrup z badania III fazy [poziom rekomendacji III B].²

European Association of Urology 2010, EAU Guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update

Obecnie, kilka produktów leczniczych zostało zatwierdzonych zarówno w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia mRCC. Rola nowych leków jest nadal w fazie rozwoju. Nie ma danych, aby wskazać, że nowe leki mają działanie lecznicze, ale raczej wydają się ustabilizować przebieg mRCC. W leczeniu I linii u pacjentów o niskim lub średnim ryzyku rekomenduje się sunitynib lub bewacizumab w skojarzeniu z interferonem α lub pazopanib. W II linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem, u których uprzednio stosowano cytokiny zaleca się podanie temsirolimusu lub sorafenibu lub pazopanib. W II linii u pacjentów wcześniej leczonych VEGFR lub inhibitorami mTOR należy podać ewerolimus.²

Cancer Care Ontario The use of inhibitors of angiogenesis In patient with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer guideline recommendations 2009

Immunoterapia z lub bez cytoredukcyjnej nefrektomii była wcześniej standardem leczenia pacjentów z nieoperacyjnym RCC miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Obecnie dowody naukowe wykazują istotne korzyści kliniczne dla czynników hamujących angiogenezę w tej populacji pacjentów.²

Druga linia leczenia: sorafenib należy rozważyć jako opcję leczenia u pacjentów, którzy wykazali progresję choroby po immunoterapii, w oparciu o 56% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w terapii drugiego rzutu u pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem wcześniej leczonych immunoterapią. Stosowana dawka sorafenibu to 400 mg doustnie dwa razy dziennie (bez przerwy).²

Prescrire International 2007 Second-line treatment of kidney cancer: better evaluated than sunitinib

W podwójnie zaślepionym kontrolowanym badaniu sorafenib vs placebo, w którym uczestniczyło 903 pacjentów w drugiej linii leczenia raka nerki, sorafenib zwiększył przeżycie całkowite o trzy miesiące (50% śmiertelność była osiągnięta w ciągu 19 miesięcy w grupie sorafenibu oraz 16 miesięcy w grupie placebo). Mediana czasu do progresji wyniosła około 3 miesiące (5,5 miesiące dla sorafenibu vs 3 miesiące dla grupy placebo). Wpływ sorafenibu na jakość życia nie był raportowany. Przeprowadzone porównania pośrednie z sunitynibem, wykazały wyższy wskaźnik regresji guza dla sunitynibu niż dla sorafenibu (25% versus 2%) a także dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (3 do 4 miesiące dłuższy dla sunitynibu). Należy podkreślić, iż nie było różnic między tymi dwoma lekami w kwestii przeżycia całkowitego. Ogólny wniosek Prescrire: „sorafenib może być pomocny” w przypadku niepowodzenia leczenia z zastosowaniem interferonu α . Sorafenib przyczynia się do osiągnięcia mediany przeżycia około trzech miesięcy - na podstawie wniosków z kontrolowanego podwójnie zaślepionego badania (sorafenib vs placebo), w którym wykluczono pacjentów ze niekorzystnym rokowaniem.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji finansowych, z czego 3 nie zalecają finansowania sorafenibu ze środków publicznych w leczeniu raka nerki.

National Institute for health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2009

Bewacizumab, sorafenib i temsirolimus nie są rekomendowane w pierwszym rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki. Sorafenib i sunitynib nie są rekomendowane w leczeniu drugiej linii zaawansowanego raka nerki. Pacjenci leczeni do tej pory bewacizumabem (I linia), sorafenibem (I i II linia), sunitynibem (II linia) oraz temsirolimusem (I linia), powinni mieć opcję kontynuacji terapii, zanim lekarze prowadzący uznają za właściwe jej przerwanie. W leczeniu drugiego rzutu po niepowodzeniu immunoterapii sorafenib wykazał kliniczną i statystycznie istotną przewagę w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej (Best Supportive Care - BSC) punktach

końcowych: przeżycie bez progresji i wskaźnik odpowiedzi klinicznej guza u 83% pacjentów, u których nie powiodła się immunoterapia. Koszt uzyskania jednego efektu zdrowotnego wynosił 65 000€ za QALY. W podsumowaniu stwierdzono, że sorafenib w leczeniu II rzutu pacjentów po immunoterapii nie jest kosztowo efektywny z punktu widzenia NHS.²

Committee to Evaluate Drugs (CED), Kanada 2008

CED zaleca finansowane sorafenibu w ramach Exceptional Access Program (red. program terapeutyczny skierowany do określonej populacji pacjentów) w leczeniu drugiego rzutu w rozlanego raka nerki po niepowodzeniu leczenia cytokinami, zgodnie z określonymi kryteriami włączenia. Chociaż były obawy w zakresie efektywności kosztowej, CED zauważa, że dla sorafenibu wykazano skuteczność kliniczną. Kryteria włączenia do Exceptional Access Program zostały oparte na kryteriach klinicznych pacjentów, którzy byli włączani do badania TARGET: u pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerek, którzy mieli wcześniejszą nefrektomię, choroba postępuje po uprzednio stosowanym leczeniu cytokinami w czasie ośmiu poprzednich miesięcy, pacjent znajduje się w stanie 0 lub 1 na podstawie kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group, pacjent ma średnie lub niskie status ryzyka, zgodnie z klasyfikacją MSKCC.²

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2008

Rekomendacja została przygotowana w oparciu o publikacje: Bukowski et al, 2007 Escudier et al, 2007 Lamuraglia et al, 2006 Motzer et al, 2007. PBAC podaje w rekomendacji, że leczenie sorafenibem wydłuża przeżycie bez progresji, ale nie przedstawiono znaczenia tego zysku klinicznego dla przeżycia całkowitego. Ponadto leczenie jest związane z występowaniem różnych działań niepożądanych. Koszt inkrementalny dla jednego roku życia skorygowanego o jakość jest (QUALY) niepewny, oszacowany przez wnioskodawcę na 45 000-75 000\$. PBAC odrzucił wniosek o finansowanie sorafenibu, uważa za zbyt niepewny stosunek kosztów do opłacalności, podkreśla także, że istnieje duże kliniczna niepewność związana z szansą na przeżycie, a miejsce sorafenibu w algorytmie leczenia jest niepewne.²

La Haute Autorité de santé (HAS), Francja, 2006

Komitet zalecił umieszczenie sorafenibu na liście leków refundowanych przez narodowe ubezpieczenie zdrowotne i na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach dla wskazań i dawek wymienionych w pozwoleniu. Sorafenib finansowany jest ze środków publicznych w wysokości 100% ceny. Brak jest informacji o wykonaniu analizy ekonomicznej.²

Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2006

SMC nie zaleca stosowania sorafenibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem α lub interleukiną-2 terapii lub nie są odpowiednimi kandydatami do takiej terapii. W porównaniu do sorafenibu z najlepszym leczeniem objawowym wykazano wzrost przeżycia wolnego od progresji dla sorafenibu, ale wpływ na całkowite przeżycie jest niepewny, nie wykazano także efektywności kosztów.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13 września 2010r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-320/GB/10) oraz pism z dnia 22 września 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-323/GB/10), 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10), 15 grudnia 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-357/GB/10) oraz 7 marca 2011r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-395/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego zaproponowanego w załącznikach do ww. pism Ministra Zdrowia, na podstawie art. 31c, f oraz h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport AOTM-OT-0427, Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib Nexavar® jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.