



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania  
leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)  
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego  
Narodowego Funduszu Zdrowia  
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym raka nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

**Uzasadnienie stanowiska**

Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-91/GB/09) z dnia 21 października 2009r.

**Problem zdrowotny**

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów guza nerki: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz, występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów, podczas gdy w 40-60 % rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań wykonywanych z innych przyczyn.<sup>1</sup>

Etiologia jest nieznaną. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne: 60% chorych przeżywa 5 lat, ale w przypadku pacjentów z przerzutami tylko ok. 20%.<sup>1</sup>

Nowotwory złośliwe nerki stanowią w Polsce 3,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,6% u kobiet. RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. W 2007 r. w Polsce zanotowano 3824 zachorowań i 2452 zgonów z powodu raka nerki.<sup>1,2</sup>

**Obecny standard kliniczny**

Podstawą leczenia RCC pozostaje postępowanie chirurgiczne w postaci nefrektomii radykalnej, czyli obejmującej usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi



nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi, bądź nefrektomii oszczędzającej, zarezerwowanej dla wybranych chorych. Ponadto stosuje się zabiegowe leczenie paliatywne.<sup>1</sup>

Możliwości leczenia farmakologicznego są mocno ograniczone i obejmują immunoterapię w postaci interferonu  $\alpha$  po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym oraz sunitynib, bewacyzumab lub temsyrolimus.<sup>1,3,4,5</sup>

### **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- $\beta$ ).<sup>6</sup>

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 drugiego wskazania.<sup>6,8</sup>

Sorafenib dostępny jest w postaci tabletek powlekanych à 200mg.<sup>6</sup>

Sorafenib był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych.<sup>7</sup>

### **Efektywność kliniczna**

W uzupełnieniu do poprzedniego wniosku<sup>7</sup>, przedstawiono ostateczną publikację badania TARGET oraz drugie, mniejsze badanie II fazy. Ostateczne, cenzorowane wyniki badania TARGET potwierdziły wcześniejsze obserwacje o wpływie sorafenibu na przeżycie całkowite pacjentów z RCC – wydłużenie mediany o 3,5mies., HR 0,78 (95% CI: 0,62-0,97), ale wynik ten był nieistotny statystycznie bez zastosowania metody cenzorowania danych. Badanie II fazy nie wniosło istotnych danych na temat efektywności klinicznej sorafenibu.<sup>8</sup>

Dane nt. jakości życia, zbierane równoległe z danymi klinicznymi badania TARGET, wskazywały na porównywalną jakość życia pacjentów w grupach placebo oraz sorafenibu.<sup>8</sup>

Odnalezione doniesienia wtórne potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy.<sup>9,10</sup>

### **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.<sup>6</sup>

W badaniu TARGET, pacjenci w grupie leczonej sorafenibem istotnie częściej wymagali redukcji dawki oraz czasowego wstrzymania leczenia ze względu na nasilenie działań niepożądanych.<sup>8</sup>

Podobnie jak inne inhibitory angiogenezy, sorafenib zwiększał ryzyko perforacji układu pokarmowego.<sup>11</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet nie uwzględniają innych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

Przedstawiona analiza ekonomiczna oparta była na założeniu współpłacenia producenta oraz płatnika publicznego oraz wykorzystywała użyteczności stanów zdrowia z badań nad sunitynibem (I rzut leczenia). W horyzoncie dożywotnym, w zależności od stopnia współpłacenia, koszt/QALY wahał się w granicach 120-170tys złotych i wzrastał do 280-410tys złotych w horyzoncie badania klinicznego. Największy wpływ na wyniki analizy miały dane dotyczące efektywności klinicznej leku.<sup>8</sup>

Analiza wpływu na budżet, w wariancie bez współpłacenia, wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 29mln złotych w pierwszym roku działania programu, 50mln w drugim i 58mln złotych w trzecim roku działania programu.<sup>8</sup>

NICE oraz SMC nie rekomendują finansowania sorafenibu ze środków publicznych.<sup>12,13</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim olbrzymie koszty terapii w porównaniu do dyskusyjnej wiarygodności dowodów na efektywność kliniczną sorafenibu w leczeniu II rzutu zaawansowanego RCC, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne nierekomendowanie finansowania tego preparatu ze środków publicznych.

### **Piśmiennictwo:**

1. A. Szczekliak i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/index.asp>
3. Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami
4. Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar
7. Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki
8. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
9. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. DOI: 10.1002/14651858.CD006017.pub2.
10. J. Coon et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation, PenTAG 2008, NHS R&D HTA programme 07/72/01
11. Prescrire International. April 2009 vol. 18 no 100
12. NICE TAG 178, Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, August 2009
13. Sorafenib 200mg tablets (Nexavar®) (No. 321/06), Scottish Medicines Consortium, 6 October 2006.