



**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” w ramach programu zdrowotnego Narodowego
Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.

Uzasadnienie

W stanowisku z dnia 14 grudnia 2009 roku Rada Konsultacyjna uznała sorafenib za lek o wykazanej skuteczności w leczeniu raka nerki. Koszt terapii był jednak niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada negatywnie zaopiniowała finansowanie sorafenibu ze środków publicznych. Obecna propozycja podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów, obniża koszt uzyskania korzyści zdrowotnej do akceptowalnego poziomu.

Rada podkreśla, że pozytywne stanowisko w sprawie finansowania sorafenibu odnosi się wyłącznie do stosowania tego leku po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib Nexavar® jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0427.¹

Rada Konsultacyjna dotychczas dwukrotnie rozpatrywała zasadność finansowania sorafenibu w leczeniu raka nerki. Niniejszą ocenę podjęto na zlecenie Ministra Zdrowia. Rozważanym problemem jest zasadność finansowania sorafenibu w II linii leczenia raka nerki w ramach nowotworzonego, wielolekowego programu zdrowotnego.^{1,4}

Problem zdrowotny

Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia sorafenibem mają być kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (RCC – *renal cell carcinoma*) jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (>60%) komponentem jasnokomórkowym, w stadium zaawansowania pierwotnie uogólnionym lub w nawrocie po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, z udokumentowanymi przerzutami narządowymi (z wyłączeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego), korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC



(*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) i sprawnością ocenioną na 80-100 punktów w skali Karnofsky'ego. Kwalifikacji do leczenia sorafenibem mają podlegać wyłącznie chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu α lub u których dalsze stosowanie interferonu α jest przeciwwskazane.⁴

Raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowy, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających) stanowią ponad 80% nowotworów nerki. 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 krwimocz, 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.⁵

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn, najczęściej po 40 roku życia (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat). Etiologia nie jest znana. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu, przy czym średni czas do nawrotu to 17 miesięcy, a miejscem nawrotu są przeważnie płuca. Ok. 60% chorych przeżywa 5 lat, ale poniżej 20% pacjentów z przerzutami. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy.^{5,6}

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2008 r. odnotowano 4 164 zachorowań (2 469 u mężczyzn, 1 695 u kobiet) oraz 2 563 zgonów (1 574 mężczyzn, 989 kobiet) z powodu raka nerki.¹

Obecna standardowa terapia

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.⁵

Farmakologiczne leczenie raka nerki rozważane jest w stadium zaawansowanym, przede wszystkim w przypadkach, gdy nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefrektomia), rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego, wydolność ważnych układów jest zachowana, utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności i gdy istnieje możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Nie zaleca się stosowania rutynowej, konwencjonalnej chemioterapii (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna), ze względu na jej nieskuteczność. U niektórych chorych za uzasadnione uważa się podejmowanie próby immunoterapii lub chemioimmunoterapii, z udziałem interferonu α -2 α lub interleukiny-2 – wskazania do tej terapii występują jednak w bardzo ograniczonej grupie pacjentów. Nowe możliwości leczenia zaawansowanego RCC wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą: leki antyangiogenne - inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafenib – lek będący przedmiotem niniejszej oceny - oraz pazopanib), monoklonalne przeciwciała anty-VEGF (bewacyzumab) oraz inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsyrolimus).⁷

Opis świadczenia

Sorafenib (produkt leczniczy Nexavar) jest inhibitorem wielokinazowym, wykazującym działanie przeciwproliferacyjne i przeciwingiogenne. 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). Produkt Nexavar został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w 2006 roku.⁸

Sorafenib jest wskazany 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 oraz w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.⁸

Zalecana dawka wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).⁸

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną sorafenibu oceniono na podstawie analizy przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i jej krytycznej weryfikacji oraz uzupełniającego przeglądu dowodów naukowych przeprowadzonego przez Agencję.¹

Od czasu wykonania ostatniej oceny w 2009 roku nie pojawiły się nowe dowody naukowe, które mogłyby zmienić opinię Rady Konsultacyjnej w zakresie efektywności klinicznej sorafenibu w II linii leczenia RCC. Ostateczne wyniki badania III fazy o akronimie TARGET (badanie z randomizacją, podwójnie ślepa próba) potwierdziły wcześniejsze obserwacje o korzystnym wpływie sorafenibu na przeżycie całkowite pacjentów z RCC – wydłużenie mediany o 3,5 miesiąca w porównaniu z efektem placebo [17,8 mies. vs 14,3 mies.; HR=0,78 (95% CI: 0,62; 0,97)]. Wynik ten był istotny statystycznie pod warunkiem zastosowania metody cenzorowania danych (ze względu na przechodzenie chorych z grupy placebo na leczenie sorafenibem). Do przeglądu włączono również badanie II fazy Ratina i wsp. z 2006 r. (RCT, podwójnie ślepa próba), którego wyniki nie wnoszą dodatkowej wiedzy, istotnej dla wniosków z niniejszej oceny.^{1,3}

Leczenie sorafenibem, jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu II linii pacjentów po wcześniejszej immunoterapii, uwzględniono w wytycznych Polskiej Unii Onkologii (2010), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; 2011), *European Society for Medical Oncology* (ESMO; 2010) i *European Association of Urology* (EAU; 2010).¹

Bezpieczeństwo stosowania

Dane kliniczne dotyczące zastosowania sorafenibu w przerzutowym RCC pochodzą przede wszystkim z badania TARGET oraz programów rozszerzonego dostępu NA-ARCCS (Stany Zjednoczone) i EU-ARCCS (Europa). U 95% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z lekiem, przy czym większość (66%) stanowiły zdarzenia w stopniu 1/2 wg CTC.¹

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: 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%). Mała była częstość zdarzeń związanych z leczeniem epizodów niedokrwienych serca (2%) oraz uszkodzeń czynnościowych lewej komory serca (1%). Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły łącznie u 11% pacjentów.¹

Redukcja dawki leku z powodu działań niepożądanych nie była konieczna w przypadku 45% pacjentów; u pozostałych najczęstszymi przyczynami redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia były HFSR 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.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przydatność analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu Nexavar była ograniczona, z uwagi na przyjęcie założeń niezgodnych z aktualnie proponowanym kształtem programu zdrowotnego leczenia raka nerki oraz nieuwzględnienie aktualnej propozycji cenowej producenta. W analizie z 2009 roku, przy założeniu, że sorafenib jest jedynym lekiem stosowanym w II linii, w horyzoncie dożywotnym i z perspektywy płatnika publicznego, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) przy zastosowaniu sorafenibu zamiast standardowego leczenia podtrzymującego, oszacowano na [redacted] a koszt zyskanego roku życia (LYG) – na [redacted]

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet zaktualizowaną (październik 2010 r.) po wydaniu poprzedniego stanowiska Rady w sprawie sorafenibu. Zgodnie z wynikami analizy, w wariantcie wskazanym przez Agencję jako najbardziej prawdopodobny (biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej i względną intensywność dawki) w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji sorafenibu wzrost wydatków NFZ w kolejnych latach wyniesie [REDACTED] zł (przy liczebności populacji oszacowanej na ok. [REDACTED] osób rocznie).¹

Finansowanie sorafenibu w II linii leczenia raka nerki zostało negatywnie zarekomendowane przez NICE (Wielka Brytania; 2009, rewizja w 2011 r.), PBAC (Australia; 2008) i SMC (Szkocja; 2006 – rekomendacja wydana przed publikacją ostatecznych wyników badania TARGET); w każdej z rekomendacji negatywnych powoływano się na wątpliwości co do efektywności kosztów sorafenibu. Francuska agencja HAS (2006) i kanadyjska CEDAC (2008), bazując na wykazanej efektywności klinicznej sorafenibu, wydały rekomendacje pozytywne.¹

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

Piśmiennictwo

1. Raport „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib Nexavar® jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0427. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. 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
4. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia (załączniki do Raportu nr AOTM-OT-0427).
5. Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
6. Szczeklik A. i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna: Kraków 2006.
7. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Via Medica, Gdańsk, 2009. Aktualizacja 22.04.2010 [dostęp online]. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
8. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar.