



**Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.
w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®)
w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki**

Rekomendacja

Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia¹ Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.**

Uzasadnienie rekomendacji

1. Efektywność kliniczną sorafenibu porównano z efektywnością placebo w pojedynczej próbie klinicznej z randomizacją (badanie TARGET). Analiza wykonana w trakcie trwania badania (*interim analysis*) nie wykazała istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo.[2]
2. Pełnych, końcowych wyników badania TARGET nie opublikowano dotychczas w czasopiśmie recenzowanym.
3. Koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy leczeniu Nexavarem w porównaniu z leczeniem placebo zdecydowanie przekraczają wartości rekomendowane przez WHO.²
4. Ewentualne finansowanie Nexavaru może spowodować znaczny, nieuzasadniony wzrost wydatków publicznych.
5. Analizy wykonane w Kanadzie, Australii i Szkocji [1,4,5] wykazały, iż dotychczas nie potwierdzono dostatecznej efektywności klinicznej sorafenibu w zaawansowanym raku nerki, uzasadniającej wysokie koszty terapii, co pozwoliłoby na rekomendowanie finansowania tej technologii.

Tryb przygotowania rekomendacji

Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące finansowania sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki (mRCC) przyjęto na posiedzeniu Rady w dniu 30 maja 2008 r. Ocena została podjęta przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 stycznia 2008 r. w związku z wnioskiem dotyczącym uruchomienia programu terapeutycznego NFZ.

Problem decyzyjny

Rozważano zasadność finansowania ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w terapii II rzutu zaawansowanego raka nerki w ramach programu terapeutycznego prowadzonego przez NFZ. Populację wnioskowaną stanowią chorzy z zaawansowanym rakiem nerki, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem alfa (IFN α) lub interleukiną-2 (IL-2) lub którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

² Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanymi w analizach WHO CHOICE i ustaleniami Rady Konsultacyjnej z posiedzenia 24 stycznia 2008 r. próg kosztów efektywności dla Polski (czyli koszt uzyskania QALY powyżej którego dana technologia najprawdopodobniej zostanie uznana za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych makroekonomicznych (PKB i liczba ludności z 2006) wynosi 83 239 PLN/QALY (3x PKB per capita).

Problem zdrowotny i interwencja lecznicza

Rak nerki stanowi ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych. W 2005 r. w Polsce Krajowy Rejestr Nowotworów odnotował ok. 3900 zachorowań i ok. 2400 zgonów z powodu raka nerki. Niemal 1/3 chorych w chwili rozpoznania guza nerki ma już przerzuty, a u niemal połowy stwierdza się rozsiew w ciągu roku od rozpoznania. Mediana czasu przeżycia chorych z rakiem nerki z przerzutami wynosi 6 do 12 miesięcy. Populacja kwalifikująca się do leczenia II-rzutowego oceniona została przez eksperta - onkologa na ok. 200 chorych rocznie, a wg szacunków przedstawionych przez wnioskodawcę na ok. 700 osób.

Sorafenib, inhibitor wielu kinaz, wykazuje działanie przeciwproliferacyjne i hamujące rozwój naczyń krwionośnych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. W eksperymentach stwierdzono, iż przeciwdziała wzrostowi różnych ludzkich guzów nowotworowych.

Sorafenib (Nexavar®) zarejestrowany został przez europejską agencję EMEA (EU/1/06/342/001) do stosowania w zaawansowanym raku jasnokomórkowym nerki u chorych, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia IFN α lub IL-2, lub którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Nexavar® jest lekiem doustnym, a jego zalecana dawka wynosi 400 mg podawana dwa razy na dobę. Leczenie powinno być prowadzone, dopóki stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksycznych.

Wyjaśnienie uzasadnienia

Sorafenib jest lekiem o możliwej skuteczności w drugorzutowym leczeniu jasnokomórkowego raka nerki z przerzutami, ale dotychczas przeprowadzone badania są skąpe.

Efektywność kliniczną oceniono na podstawie analizy wykonanej w trakcie badania (*interim analysis*) w jedynej, dostępnej do tej pory próbie klinicznej z randomizacją i z zaślepioną oceną wyników, przeprowadzonej w sposób zapewniający wysoką wiarygodność wyników i porównującej 451 pacjentów otrzymujących sorafenib z 452 pacjentami, którym zaoferowano placebo (pacjenci otrzymywali najlepszą opiekę paliatywną). Za pierwszorzędowny punkt końcowy przyjęto ogólną przeżywalność. Pacjentom otrzymującym placebo zaoferowano możliwość przejścia do grupy otrzymującej sorafenib w parę miesięcy po analizie interim, co mogło mieć istotny wpływ na ostateczne wyniki badania. Pierwsza analiza interim wykazała, iż ryzyko zgonu wynosiło HR=0,72 (95%CI 0,54 do 0,94). Przy czym p było równe 0,02, co zgodnie z kryteriami O'Briena i Fleminga dla analizy interim stanowi wynik nieznamienny (wymagany próg znamienności wynosił p=0,0005). Kolejną analizę interim wykonano 6 miesięcy później (gdy już 216 z 452 pacjentów z grupy placebo przeszło na sorafenib), kiedy odnotowano łącznie 367 zgonów (68% zaplanowanej liczby). Z tej liczby 171 zgonów wystąpiło w grupie sorafenibu, a 196 w grupie placebo. Mediana czasu przeżycia dla grupy sorafenibu wyniosła 19,3 miesiące, a dla placebo 15,9 miesiące; HR=0,77 (95%CI 0,63 do 0,95), a p<0,02, co przy progu O'Briena i Fleminga p=0,0094 oznacza brak znamienności statystycznej dla stwierdzanej różnicy [2]. Pełne wyniki końcowe tego badania nie są dotychczas dostępne w postaci recenzowanej publikacji.

W analizie kosztów efektywności przedstawionej przez wnioskodawcę uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w modelu o 10-letnim horyzoncie czasowym przy podawaniu Nexavaru® zamiast najlepszej opieki paliatywnej wymaga poniesienia inkrementalnego (dodatkowego) kosztu w wysokości ok. 130 tys. PLN. Z uwagi jednak na medianę przeżycia tych chorych rzędu 6-12 miesięcy należy brać pod uwagę raczej koszt obliczony dla horyzontu 1-rocznego tj. ok. **916 tys. zł z 1 QALY** [3].

Na podstawie analogicznych przesłanek nie rekomendowano finansowania sorafenibu w raku nerki w Kanadzie, Australii i Szkocji, czyli w krajach o zdecydowanie wyższym PKB niż w Polsce.

Wpływ finansowania tej technologii leczenia raka nerki na budżet NFZ-u obciążony jest bardzo dużą niepewnością, gdyż zależałby przede wszystkim od wielkości populacji, która zostałaby włączona do ewentualnego programu. Dostarczone przez wnioskodawcę oszacowanie sugeruje, iż byłoby to w ciągu 5 lat od 148 mln PLN (przy 250 chorych) do 464 mln PLN (dla 700 chorych).

Bibliografia

1. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation: Sorafenib (Nexavar® - Bayer Inc.) http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nexavar_Fe-28-07.pdf
2. Escudier B et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34
3. Niewada M., Macioch T. Sorafenib (Nexavar®) w terapii II rzutu raka jasnokomórkowego nerki z przerzutami. Analiza kosztów efektywności. Warszawa, maj 2007
4. Public Summary Document: Sorafenib Tosylate, tablet, 200 mg (base), Nexavar®, Bayer Australia Ltd <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sorafenib-nov06>
5. Sorafenib 200mg tablets (Nexavar®) (No. 321/06), Scottish Medicines Consortium, 6 October 2006. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/4936.html>