



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i
Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Nexavar (sorafenib)
we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka
tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym
(ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-41/2014

Data ukończenia: 30.01.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AEs - (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane
AF - (ang. *acceleration factor*) współczynnik przyspieszenia
AFT - (ang. *Accelerated Failure Time Models*) modele z przeskalowanym czasem przeżycia
Agencja - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC - (ang. *Akaike information criterion*) kryterium informacyjne Akaike
ATA - American Thyroid Association
ATC - (ang. *anaplastic thyroid cancer*) anaplastyczny rak tarczycy
AWA - analiza weryfikacyjna Agencji
BAC - (ang. *basics of bronchioloalveolar carcinoma*) biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BIC - (ang. *Bayesian Information Criteria*) bayesowskie kryterium informacyjne
BSC - (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie podtrzymujące
CB - (ang. *clinical benefit*) korzyść kliniczna
CEA - (ang. *cost-effectiveness analysis*) analiza kosztów-efektywności
ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI - (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności
CR - (ang. *Complete Response*) całkowita odpowiedź/ remisja
CTH/Ch - chemioterapia
CUA - (ang. *cost-utility analysis*) analiza kosztów-użyteczności
DCR - (ang. *Disease Control Rate*) odsetek kontroli choroby
DECISION - *study of sorafenib in locally advanced or metastatic patientS with radioactive iodine refractory thyroid cancer*
DOR - (ang. *Duration Of Response*) czas trwania odpowiedzi
DTC - (ang. *differentiated thyroid cancer*) zróżnicowany rak tarczycy
EBRT - (ang. *External Beam Radiation Therapy*) radioterapia wiązkami zewnętrznymi
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
EQ-5D - (ang. *EuroQol – 5 Dimensions*) standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
ESMO - *European Society for Medical Oncology*
FACT-G - (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) kwestionariusz oceny jakości życia
FTC - (ang. *follicular thyroid carcinoma*) pęcherzykowy rak tarczycy
GIST - (ang. *gastrointestinal stromal tumors*) nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
HCC - (ang. *hepatocellular carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy
HFRS - (ang. *Hemorrhagic fever with renal syndrome*) gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym
HR - (ang. *hazard ratio*) hazard względny
HRqOL - (ang. *health-related quality of life*) jakość życia związana ze zdrowiem
HTC - (ang. *Hürthle cell thyroid carcinoma*) rak tarczycy z komórek Hürthle'a
ICER - (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR - (ang. *incremental cost-utility ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPE – (ang. *Iterative parameter estimation*) metoda statystyczna korygująca efekt cross-over
ITT – (ang. *intention-to-treat*) analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LT4 - L-tyroksyna
LY - (ang. *life-years*) lata życia
LYG - (ang. *life-years gained*) zyskane lata życia
MD - (ang. *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MR - (ang. *Magnetic Resonance*) rezonans magnetyczny
MTC - (ang. *medullary thyroid cancer*) rak rdzeniasty tarczycy
NCCN - (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych
nd - nie dotyczy
NNT - (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
ORR - (ang. *Objective Response Rate*) odsetek odpowiedzi obiektywnych
OS - (ang. *Overall Survival*) przeżycie całkowite
PD - (ang. *progressive disease*) progresja choroby
PDTC - (ang. *Poorly differentiated thyroid carcinoma*) niskozróżnicowany rak tarczycy
PFLY - (ang. *progression-free life-years*) lata życia wolne od progresji choroby
PFS - (ang. *progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji
PL - projekt programu lekowego
PPS - (ang. *post-progression survival*) przeżycie po wystąpieniu progresji choroby

<p>PR - (ang. <i>Partial response</i>) częściowa odpowiedź na leczenie</p> <p>PSA - (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>) probabilistyczna analiza wrażliwości</p> <p>PTC - (ang. <i>papillary thyroid carcinoma</i>) brodawkowaty rak tarczycy</p> <p>PUO - Polska Unia Onkologii</p> <p>RAI - (ang. <i>radioactive iodine uptake</i>) radioterapia jodem prominiotwórczym I131</p> <p>RCC - (ang. <i>renal-cell carcinoma</i>) rak nerkowokomórkowy</p> <p>RD - (ang. <i>Risk difference</i>) różnica ryzyk</p> <p>RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>) kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie guzów litych</p> <p>RET gen - gen kodujący receptor kinazy tyrozynowej</p> <p>RIT - (ang. <i>Radioimmunotherapy</i>) radioimmunoterapia</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej - rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RPSFT - (ang. <i>Rank preserved structure failure time</i>) metoda statystyczna korygująca efekt cross-over</p> <p>RR - (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>SD - (ang. <i>stable disease</i>) stabilizacja choroby</p> <p>SOR - sorafenibu</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>Tg - tyreoglobulina</p> <p>TK - tomografia komputerowa</p> <p>TSH - (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>) hormon stymulujący tarczycę</p> <p>TTP - (ang. <i>Time To Progression</i>) czas do progresji choroby</p> <p>Ustawa o refundacji - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	53
4. Ocena analizy ekonomicznej	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	59
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	60
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	68
5. Ocena analizy wpływu na budżet	68
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	71
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	71
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	74
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	75
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	75
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	76
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	78
11. Opinie ekspertów.....	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	83
14. Załączniki	84

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 09.12.2014; MZ-PLA-4610-325(5)/JOS/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki, 112 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990588169

Wnioskowane wskazanie: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bayer Pharma AG

13342 Berlin, Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 9 grudnia 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 9 grudnia 2014 r., pismo znak MZ-PLA-4610-325(5)/JOS/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego:

- Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane, 112 tabl. EAN: 5909990588169; we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego.

Wraz z pismem zleającym przekazano komplet analiz HTA:

1. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza problemu decyzyjnego (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
2. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
3. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
4. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014

Pismem z dnia 14 stycznia 2015 r. (znak pisma: MZ.PLR.4600.61.2015.DD) Ministerstwo Zdrowia przekazało firmie Bayer Sp. z o.o. wezwanie do uzupełnienia wniosku ze względu na stwierdzone niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388).

W dniu 21.01.2015 r. Agencja otrzymała pismo z MZ z dnia 16.01.2015 r. (znak: MZ.PLR.4600.61(1).2015.DD) przekazujące uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

Obecnie sorafenib jest refundowany z budżetu państwa w ramach 3 programów lekowych:

- Załącznik B.3. - LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (C 15, C 16, C 17, C 18, C20, C 48)
- Załącznik B.5. - LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (C 22.0)
- Załącznik B.10. - LECZENIE RAKA NERKI (C 64)

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna była już wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, gdzie rozpatrywano zasadność usunięcia sorafenibu stosowanego m.in. w raku tarczycy (C.73) z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Rekomendowano pozostawienie tego świadczenia na wykazie świadczeń gwarantowanych pod warunkiem ograniczenia zastosowania sorafenibu jedynie do nowotworów typu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

Przedmiotem oceny Agencji był poza tym sorafenib w leczeniu raka nerki i raka wątrobowokomórkowego, a także GIST.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 273/2013</p> <p>Rekomendacja nr 185/2013 Prezesa AOTM z dn. 30 grudnia 2013 r.</p> <p>ws usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, rozumianego jako wchodzącego w skład programu ChN</p>	<p>RP uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu. Także rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p> <p>Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania DECISION, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>	<p>Prezes Agencji przychylił się do rekomendacji RP i nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem, a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe, są umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują one na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w III rzucie leczenia GIST.</p> <p>Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończony badanie DECISION. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014</p> <p>Rekomendacja nr 96/2014 Prezesa AOTM z dnia 28 marca 2014 r.</p> <p>ws usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach programu ChN</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sorafenib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu MZ, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej jakości wskazują na przydatność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadku niepowodzenia leczenia przy pomocy imatynibu oraz sunitynibu.</p> <p>Także rekomendacje towarzystw naukowych wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16; C17.8. Właściwe wydaje się ograniczenie zastosowania wnioskowanej technologii wyłącznie do terapii nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości podając podobne argumenty.</p>
<p>Stanowisko RP nr 272/2013</p> <p>Rekomendacja nr 184/2013 Prezesa AOTM z dnia 30 grudnia 2013</p>	<p>RP uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu ChN, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p>

<p>ws usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu ChN</p>	<p>ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafenibu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, PUO 2011) wskazują sorafenib jako opcję terapeutyczną w leczeniu trzeciego rzutu w nowotworach GIST.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne dalsze finansowanie terapii sorafenibem.</p> <p>Dostępne dane naukowe umiarkowanej i niskiej jakości, wskazują na użyteczność sorafenibu w leczeniu nowotworów GIST w przypadkach, gdy leczenie imatynibem oraz sunitynibem nie przyniosło korzyści. Rekomendacje towarzystw naukowych (NCCN 2013, Polska Unia Onkologii 2011).</p>
<p>Rekomendacja RP nr 89/2012</p> <p>Rekomendacja nr 79/2012 Prezesa AOTM z dn. 15 października 2012 r.</p> <p>ws objęcia refundacją Nexavar (Sorafenib) tabl. powł., 200 mg 112 tabl., kod w ramach programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego jednocześnie uważając za zasadne finansowanie produktu Nexavar w ramach istniejącego PL, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Główna zmiana jaką jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego ustalonym zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka), jednak wyniki badania w podgrupach SHARP (Llovet 2008) wykazują znacząco mniejszą skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (do płuc lub do węzłów chłonnych), w tej podgrupie sorafenib nie wpływa istotnie na czasy przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.</p> <p>Do badania tego kwalifikowano chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, więc nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których brak jest rozpoznania histopatologicznego.</p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafen b) w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Llovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka). Do badania SHARP (Llovet 2008) kwalifikowano bowiem wyłącznie chorych, u których rozpoznanie potwierdzono wynikiem badania histopatologicznego, nie jest więc możliwe wiarygodne oszacowanie efektu działania sorafenibu u chorych, u których dokonano rozpoznania na innej drodze niż histopatologiczna. Wobec powyższego, zasadnym w ocenie Prezesa będzie dalsze finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0) pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 50/2011</p> <p>Stanowisko RK nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>ws. zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” w ramach programu zdrowotnego</p>	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p>W stanowisku z dnia 14 grudnia 2009 roku RK 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.</p> <p>Rada podkreśla, że pozytywne stanowisko w sprawie finansowania sorafenibu odnosi się</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia 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.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14.12.2009 roku sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był za wysoki w stosunku do efektywności klinicznej.</p> <p>Akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki obecnej propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.</p>

NFZ jako świadczenia gwarantowanego	wyłącznie do stosowania tego leku po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.	
Stanowisko RK nr 50/14/2010 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 26/2010 z dnia 5 lipca 2010r. ws zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie raka wątrobowokomórkowego o przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego	RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafen b (NexavarR)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. 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.	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego, w kształcie zaproponowanym w projekcie programu zdrowotnego. Zaproponowany zleceniem wnioskodawcy program zdrowotny, zawierający jasne sprecyzowane kryteria włączenia pacjentów do programu (wśród których należy zaznaczyć kryterium dobrego stanu ogólnego pacjenta), spowoduje wyodrębnienie populacji pacjentów, dla których ukierunkowana terapia sorafenibem posiada największą udowodnioną skuteczność. Doprowadzi to do wzrostu efektywności wykorzystania finansowych środków publicznych przeznaczonych na terapię raka wątrobowokomórkowego, wzrostu kontroli wydatków i spowoduje równą dostępność pacjentów do wnioskowanego świadczenia.
Stanowisko RK nr 27/10/26/2009 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. ws zasadności zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego	RK 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. 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.	Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. Sorafenib był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w roku 2008 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. Ilość dostępnych wyników badań była skromna, a wyniki nie wykazały istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. Nie potwierdzono w nich efektywności klinicznej sorafenibu, uzasadniającej wysokie koszty terapii. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione obecnie dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, ponadto porównywalna dane nt. jakości życia pacjentów w grupach PLC oraz SOR.
Uchwała RK nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. ws finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki	RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sorafen bu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki. 1. Efektywność kliniczną sorafenibu porównano z efektywnością placebo w pojedynczej próbie klinicznej z randomizacją (badanie TARGET) nie wykazały istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych 2. Pełnych, końcowych wyników badania TARGET nie opublikowano dotychczas w czasopiśmie recenzowanym. 3. Koszty uzyskania LYG oraz QALY przy leczeniu Nexavar w porównaniu z leczeniem placebo zdecydowanie przekraczają wartości rekomendowane przez WHO. 4. Finansowanie Nexavaru może spowodować znaczny wzrost wydatków publicznych. 5. Analizy wykonane w Kanadzie, Australii i Szkocji wykazały, iż dotychczas nie potwierdzono dostatecznej efektywności klinicznej sorafenibu w zaawansowanym raku nerki, co pozwoliłoby na rekomendowanie finansowania tej technologii.	nd

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja nie oceniała wcześniej technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu (mogące stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii).

Ponadto rozpatrywano 2 technologie medyczne w szerszym niż wnioskowane wskazanie:

- ✓ Oktreotyd - zasadność usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej w ramach ChN m.in. dla nowotworu złośliwego tarczycy (C 73) oraz C37; D 44.3; D 44,
- ✓ Peptydy znakowane radioizotopowo (DOTATE +90Y) - guzy neuroendokrynne (m.in. nowotwór złośliwy tarczycy C73).

2.4. Problem zdrowotny

Rak tarczycy

ICD-10 C 73 - Nowotwór złośliwy tarczycy

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- 1) z komórek pęcherzykowych tarczycy
 - a) **raki zróżnicowane (90% przypadków):**
 - ✓ rak brodawkowy (większość)
 - ✓ rak pęcherzykowy
 - b) rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%) źle rokujący (większość chorych nie przeżywa roku od rozpoznania) charakteryzujący się szybką progresją. Często rozpoznawanie następuje w stadium nieoperacyjnym. Komórki tego raka nie są jodochwytne, dlatego nie przeprowadza się leczenia jodem (¹³¹I). Natomiast teleradioterapia nie przynosi stanu trwałej kontroli miejscowej, a skuteczność chemioterapii nie jest znaczna.
- 2) z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę
 - ✓ rak rdzeniasty (5%) leczenie podstawowe stanowi wycięcie całej tarczycy i węzłów chłonnych, jedynie w 50% przynosi pozytywne rezultaty w postaci normalizacji stężenia kalcytoniny w surowicy.
- 3) Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT).

[Szczeklik 2012]

Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40.-50. r.ż. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku współczynniki standaryzowane dla zgonów wynoszą odpowiednio 0,3 i 0,2 dla kobiet oraz mężczyzn.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób.

[Szczeklik 2012]

Etiologia i patogeneza

1) Dostępność jodu w środowisku

Pod względem częstości występowania przewaga raka brodawkowego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się na terenach ubogich w jod.

2) Ekspozycja na promieniowanie jonizujące

Jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii

3) Czynniki dziedziczne

Okolo ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET.

[Szczeklik 2012]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych, dlatego wczesne rozpoznawanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC).

W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie.

Szybki wzrost guzka, jego wzmoczona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. [Szczeklik 2012]

Klasyfikacja

Choroba progresyjna raka tarczycy powinna być definiowana przez wzrost zmian wg kryteriów RECIST (kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie) zamiast polegać wyłącznie na wzroście stężenia tyreoglobuliny (marker nowotworowy). [Worden 2014, Schlumberger 2014]

Ocena RECIST dla guzów litych obejmuje 4 kategorie:

- ✓ Remisja całkowita (CR) – brak zmian w kontrolnym TK po 4 tyg. od zakończenia leczenia i normalizacja wymiaru węzłów chłonnych < 10mm w osi krótkiej,
- ✓ Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – >30% redukcji sumy wymiarów max,
- ✓ Progresja choroby (PD) – >20% przyrost sumy wymiarów max w stosunku do najniższej osiągniętej sumy z poprzednich wymiarów i/lub pojawienie się nowych ognisk, w wartościach bezwzględnych o 5mm),
- ✓ Stabilizacja choroby (SD) – pomiędzy PR i PD,

Ponadto RECIST charakteryzuje się:

- ✓ Pomiarom zmian o wymiarze >10mm w TK/MR;
- ✓ Max wymiar zmiany mierzalnej – (1D - 10mm), za wyjątkiem w. chłonnych gdzie pomiar w osi krótkiej;
- ✓ Patologiczne w. chłonne >15mm, w czasie remisji pomiar w. chłonnego > 0mm;
- ✓ Max 5 zmian w narządzie; 10 - 5 ogólnie, 2 w narządzie;
- ✓ Największy wymiar w płaszczyźnie osiowej / badanej;
- ✓ Konieczności potwierdzenia CR lub PR w kolejnym badaniu po min >4 tyg;
- ✓ RECIST 1.0 jest ogólnie stosowana a wersja RECIST 1.1 w badaniach bez randomizacji.

Diagnostyka

Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) lub nieoczekiwanie rozpoznania dokonuje się po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. Na podstawie badania cytologicznego nie można rozpoznać raka pęcherzykowego i pooperacyjne badanie histologiczne ma znaczenie rozstrzygające.

W przypadkach nieoperacyjnego raka tarczycy na podstawie biopsji można rozpoznać raki zróżnicowane – dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego – na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy.

[Szczeklik 2012]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie najczęściej występującego zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) wygląda następująco:

- 1) Leczenie operacyjne – zależy od momentu rozpoznania choroby i polega na całkowitym wycięciu tarczycy wraz z węzłami chłonnymi przedziału centralnego lub też bocznego szyi (przedoperacyjne rozpoznanie tarczycy) lub wtórne całkowite wycięcie tarczycy (rozpoznanie po operacji).
- 2) Leczenie jodem radioaktywnym – przez optymalnie 3 msc od wycięcia tarczycy, również z zastosowaniem rekombinowanej tyreotropiny:
 - ✓ leczenie uzupełniające – w przypadku gdy nie występują przerzuty odległe;

- ✓ leczenie radykalne – po operacji tyreoidektomii w przypadku występowania przerzutów odległych. W jodochwytynych przerzutach do płuc szanse na wyleczenie są duże i można uzyskać kompletną remisję po całkowitym wycięciu gruczołu;
- ✓ leczenie paliatywne – w przypadku chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową lub z przerzutami odległymi gromadzącymi jod w stopniu niewystarczającym. W przerzutach do kości szanse na wyleczenie są znacznie mniejsze w porównaniu do przerzutów do płuc. Ma na celu zmniejszenie objętości i spowolnienie wzrostu nowotworu, a także złagodzenie objawów, np. bólu w przerzutach do kości.

3) Leczenie supresyjne L-tyroksyną (L-T4), np. lewotyroksyna – przy zaawansowaniu raka brodawkowatego lub pęcherzykowatego wskazane są duże dawki by zapewnić niewielki nadmiar T4 w surowicy, prowadzący do zahamowania wydzielania TSH. Jeśli nie uzyskano remisji raka, leczenie to należy prowadzić przez całe życie by stężenie TSH utrzymywało się na poziomie < 0,1 mIU/l.

[Szczeklik 2012]

Leczenie teleradioterapią ma ograniczone wskazania, a chemioterapia posiada niski współczynnik odpowiedzi oraz wysoką toksyczność. Do momentu zarejestrowania sorafenibu, dokсорubicyna była jedynym lekiem zarejestrowanym przez FDA. W stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego, u pacjentów z rozsianą i postępującą chorobą, brak jest dostępnych metod leczenia i tacy pacjenci powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych np. lenwantinib) może przynieść nowe metody leczenia raka tarczycy. Niekiedy możliwe jest zastosowanie EBRT w przypadku przerzutów do mózgu lub do kości.

[PUO 2011, Worden 2014]

BSC jest stosowana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących układową terapię celowaną w celu ustąpienia objawów oraz poprawy jakości życia. [Worden 2014]

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka ale generalnie rak tarczycy ma dobrą prognozę gdy wdrożone będzie leczenie. O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie RAI jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 - 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. [Worden 2014] Rokowanie w DTC jest lepsze u młodszych chorych.

Bardzo dobrym rokowaniem charakteryzuje się mikrorak brodawkowaty tarczycy, który jest całkowicie uleczalny. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Niestety nadal u ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytynych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowaty czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, wiążące się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego. W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat.

[Szczeklik 2012]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Nexavar, tabl. powlekane, 200 mg, 112 tabl. EAN: 5909990588169
Substancja czynna	Sorafen b (w postaci tozylanu)

Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Sorafen b jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i> . Sorafen b 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). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lipca 2011. 2. EMA zaleca włączenie zróżnicowanego raka tarczycy jako dodatkowego wskazania do stosowania Nexavar: 23.05.2014 ¹
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.²</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u> Postępowanie w przypadku podejrzewania wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.</p> <p>Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200 mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p> <p><u>Niewydolność nerek</u> Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania.</p> <p><u>Niewydolność wątroby</u> Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p><u>Sposób podawania</u> Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	<u>Rak wątrobowokomórkowy</u> Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowo komórkowego.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000690/WC500027709.pdf [dn. 22.01.2015]

² http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf [ChPL Nexavar, dn. 22.01.2015]

Opis proponowanego programu lekowego**Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego**

Nazwa programu	LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA TARCZYCY OPORNEGO NA LECZENIE JODEM RADIOAKTYWNYM (ICD-10 C.73)
Cel programu	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib
Kryteria włączenia do programu	<p>1) histologiczne rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy tj. brodawkowatego, pęcherzykowego lub z komórek Huerthla;</p> <p>2) potwierdzenie miejscowego zaawansowania lub przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;</p> <p>3) udokumentowana nieskuteczność leczenia radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany nie wychwytyjącej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi;</p> <p>4) progresja choroby w okresie do 14 miesięcy przed włączeniem do programu;</p> <p>5) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;</p> <p>6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, ✓ bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, ✓ stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; <p>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), ✓ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, ✓ stężenie kreatyniny w granicach normy, <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania sorafenibu, którymi są alergia na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu włączani są również pacjenci, którzy kontynuują leczenie sorafenibem w ramach chemioterapii niestandardowej.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) Współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego za wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i>, albo wcześniejsze zachorowanie na jakkolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji</p> <p>2) obecność istotnych schorzeń współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ niekontrolowana infekcja, ✓ niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, <p>3) Obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania sorafenibu.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	Schemat dawkowania sorafenibu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej ChPL.
Monitorowanie leczenia	<p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ bilirubiny ✓ kreatyniny ✓ transaminaz (AspAT, AlAT), <p>3) elektrokardiogram;</p> <p>4) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała;</p>

	5) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania laboratoryjne wykonuje się co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące). Pierwsze badanie obrazowe wykonuje się po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy, o ile nie występują dodatkowe wskazania kliniczne. Ponadto badania należy wykonać w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) udokumentowana progresja w trakcie leczenia; 2) wystąpienie nadwrażliwości na sorafenib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) stan sprawności 3-4 wg WHO ; 4) nawracająca pomimo redukcji dawki i/lub przerwy w leczeniu lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia wg WHO; 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu wymagających leczenia; 6) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia sorafenem.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z zaleceniami amerykańskimi NCCN oraz europejskimi ESMO sorafenib znajduje zastosowanie w leczeniu przerzutowego, progresyjnego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) lub inne dostępne inhibitory kinaz tyrozynowych (NCCN 2014). Polskie wytyczne z 2013 r. (PUO 2013) nie zalecają stosowania chemioterapii przy użyciu doksorubicyny ze względu na przejściową lub niepełną odpowiedź a przy tym na szereg częstych działań niepożądanych. Wytyczne wspomnianą o sorafenibie, który jest skuteczny ale obecnie brak jest rejestracji w tym wskazaniu (rejestracja: EMA 2014 r.; FDA 2012). Zalecany jest także udział w nowych badaniach klinicznych (ESMO 2012, NCCN 2013/2014, PUO 2011, ATA 2009) po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego u pacjentów z rozsianą i postępującą postacią choroby. Natomiast amerykańskie wytyczne (NCCN 2013 oraz 2014) wskazują na objawowe leczenie wspomagające (BSC) jako technologię stosowane w tym wskazaniu obok sorafenibu. Ponadto podkreślana jest rola radioterapii wiązkami zewnętrznymi EBRT (PUO 2011, NCCN 2013, ESMO 2012).

Według eksperta klinicznego (prof. A. Lewiński), w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, dotychczas u tych chorych nie prowadzono aktywnego leczenia.

Zgodnie z opinią eksperta (), przytoczoną przez wnioskodawcę, w tej populacji pacjentów stosuje się BSC, który obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfoniany, leki przeciwbólowe oraz kortykosteroidy. Dodatkowo także paliatywną radioterapię oraz świadczenia ambulatoryjne (porady onkologiczne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa).

Z ww. technologii medycznych, jedynie BSC jest możliwe do zastosowania w Polsce. W chwili obecnej brak jest aktywnego leczenia dla pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym. Dlatego w rozpatrywanym wskazaniu stosowane jest BSC i dlatego placebo/BSC jest odpowiednim komparatorem.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2014	Pacjentom z opornym na leczenie jodem zróżnicowanym rakiem tarczycy albo z progresją choroby zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Zastosowanie sorafenibu. ✓ Udział w badaniach klinicznych ✓ W przypadku braku dostępnych badań klinicznych, do czasu zarejestrowania przez FDA można rozważyć zastosowanie innych dostępnych inhibitorów kinaz. ✓ Najlepsze postępowanie objawowe (<i>Best Supportive Care</i>).
	NCCN 2013	W przypadku przerzutowego, nieresekcyjnego PTC, FTC lub HTC opornych na leczenie radioaktywnym jodem: <ul style="list-style-type: none"> ✓ EBRT, ✓ badania kliniczne, ✓ rozważyć małocząsteczkowe inhibitory kinaz (sorafenib, sunitynib, pazopanib) lub terapię systemową (gdy brak dostępnych badań klinicznych), ✓ BSC.
Polska	PUO 2013	Zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego w rakach zróżnicowanych tarczycy wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) u tych pacjentów. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Wyniki badania III fazy z zastosowaniem sorafenibu wskazują na jego skuteczność w terapii opornych na leczenie RAI zróżnicowanych raków tarczycy, jednak lek nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.
	PUO 2011	Możliwe jest zastosowanie EBRT. W stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego pacjenci z rozsianą i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe metody leczenia raka tarczycy.
Europa	ESMO 2012	Leczenie przerzutowego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem DTC: <ul style="list-style-type: none"> ✓ EBRT, ✓ włączenie pacjentów do badań klinicznych z zastosowaniem terapii celowanej (inhibitory kinazy tyrozynowej, np. difosforan motesanibu, axitinib, sorafenib, sunitynib, pazopan b), Nieresekcyjny PDTC: <ul style="list-style-type: none"> ✓ EBRT, ✓ chemioterapia (cisplatyna, doksyrubicyna w monoterapii lub skojarzeniu – przejściowa lub niepełna odpowiedź), ✓ badania kliniczne (nowe terapie).
USA	ATA 2009	U chorych niewłączanych do badań klinicznych nowych leków, wśród opcji dostępnego leczenia systemowego zaawansowanego raka tarczycy z progresją choroby rozważenie zastosowania inhibitorów kinaz (w tym sorafenibu, motesanibu lub aksytyn bu).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych u pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektu programu lekowego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Andrzej Lewiński KK w dz. endokrynologii	„W chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia we wskazaniu podanym na początku formularza, co powoduje że u tych chorych dotychczas nie prowadzono aktywnego leczenia. Liczba chorych potencjalnie możliwych do zakwalifikowania wynosi mniej niż 100”.	„Nie dotyczy”	„Nie dotyczy”	„Nie dotyczy”	„Rekomenduję zastosowanie preparatu sorafenib we wskazaniu podanym na początku formularza.”

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla sorafenibu w populacji z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w analizie wnioskodawcy wskazano placebo/ najlepsze leczenie objawowe (BSC). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo/ najlepsze leczenie objawowe (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> • polskie wytyczne kliniczne (PUO) nie precyzują schematów optymalnego postępowania z pacjentami chorującymi na zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym; • amerykańskie wytyczne (NCCN 2014) zalecają najlepsze postępowanie objawowe (ang. <i>Best Supportive Care</i>) obok leczenia sorafenibem lub udział w badaniach klinicznych dla populacji docelowej; • wszystkie rodzaje świadczeń wskazanych przez eksperta (), składające się na leczenie objawowe, są obecnie refundowane z budżetu NFZ; • ponadto w analizie wnioskodawcy można znaleźć informację, że w badaniu DECISION, BSC definiowano zgodnie z uznaniem badaczy, przy czym leczenie to nie obejmowało zabiegów operacyjnych, chemoembolizacji przez tętniczej, ablacji prądem o częstotliwości fal radiowych, przezskórnego wstrzyknięcia etanolu, kriobablacji i innego leczenia systemowego. 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Według eksperta klinicznego (prof. A. Lewiński), w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia. Dotychczas u tych chorych nie prowadzono aktywnego leczenia. Dodatkowo odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacja refundacyjna również wskazują na brak aktywnego leczenia dla populacji docelowej, wskazując także na najlepsze leczenie wspomagające (BSC) jako technologię która ma zastosowanie w tym przypadku (NCCN, PBAC). Dlatego wybór placebo oraz BSC jako komparator dla technologii wnioskowanej wydaje się być podejściem właściwym.</p> <p>Dodatkowy komentarz Agencji zawarto pod tabelą.</p>

Na uwagę zasługuje kwestia wyboru komparatora w populacji docelowej. Wydaje się, że najważniejszym komparatorem w tej populacji pacjentów jest BSC zgodnie z opinią eksperta przytoczoną przez wnioskodawcę (), rutynowa opieka nad chorymi z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym „w warunkach polskich obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfonianów, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów, paliatywną radioterapię oraz świadczenia ambulatoryjne (porady onkologiczne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa)”.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 7 przeglądów systematycznych (Bernet 2014, Shen 2014, Thomas 2014, Anderson 2013, Funakoshi 2013, Kapiteijn 2012 oraz Lerch 2012). W celu włączenia najbardziej aktualnych przeglądów, okres objęty wyszukiwaniem obejmował publikacje od 2011 roku.

Należy zaznaczyć, iż wyłączono dwa przeglądy (Shen 2014, Andersen 2013), które ściśle dotyczyły wnioskowanej populacji docelowej. Natomiast pozostałe dot. szerszej populacji pacjentów z niezróżnicowanym rakiem tarczycy (lub przedstawiały wyniki także dla innych nowotworów np. przegląd Funakoshi 2013) czy też dodatkowo dotyczyły innych interwencji stosowanych w zaawansowanym raku tarczycy. Jednak wyniki dotyczące szerszej populacji oraz innych interwencji niż sorafenib nie zostały uwzględnione.

Wnioski autorów najbardziej wiarygodnego, aktualnego i niezależnego przeglądu (Shen 2014) wskazują, że sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych z DTC, z opornością na terapię RAI. Mimo to zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych uznawane jest przez wielu lekarzy za obiecujące. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs.

W analizowanych przeglądach systematycznych włączano badania kontrolne z randomizacją – jedynym dostępnym badaniem oceniającym sorafenib w porównaniu z placebo (z BSC) w docelowej populacji

chorych jest badanie DECISION (uwzględnione w przeglądzie *Bernet 2014*). Ze względu na datę publikacji nie zostało ono włączone do pozostałych przeglądów, jednak w publikacji Anderson 2013 zaznaczono, iż badanie DECISION zostało odnalezione w bazie badań w toku (clinicaltrials.gov). Ponadto, do przeglądów włączano również badania kohortowe II fazy, bez randomizacji i grupy kontrolnej (*Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009 i Hoftijzer 2009*, opisane w publikacji *Hoftijzer 2009*, a także *Schneider 2012* opisane w przeglądach *Shen 2014, Thomas 2014, Bernet 2014*), które zostały włączone przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego.

Dostępne badania kliniczne pozwalają ocenić wpływ terapii sorafenibem na istotne kliniczne punkty końcowe, tj.: czas przeżycia wolny od progresji, ryzyko wystąpienia progresji, częstość występowania obiektywnej odpowiedzi (PR, StD). Na podstawie wyników badania RCT wykazano, że stosowanie sorafenibu w porównaniu z placebo niesie istotne korzyści kliniczne dla ocenianej populacji odnośnie wyżej wymienionych punktów końcowych. W badaniach kohortowych bez grupy kontrolnej efekt leczenia sorafenibem był nieco większy niż w badaniu RCT:

- ✓ mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23 - 37,5 miesięcy (w badaniu *Ahmed 2011* okres obserwacji był zbyt krótki do osiągnięcia median PFS i OS), przy czym odnotowano mniejszą medianę PFS u pacjentów z HTC lub FTC - *Kloos 2009*,
- ✓ częstość występowania ORR wynosiła 15-25%,
- ✓ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie sorafenibem,
- ✓ częściowa odpowiedź wystąpiła u 13-31% pacjentów (wyj. dla chorych z HTC lub FTC - *Kloos 2009*),
- ✓ u 11,5- 81% pacjentów wystąpiła stabilna choroba,
- ✓ w większości badań kohortowych raportowano również progresję choroby u 3 - 58% pacjentów; (jedynie w próbie *Ahmed 2011* nie odnotowano żadnego przypadku progresji).

Profil bezpieczeństwa sorafenibu jest podobny w większości przeglądów, w których większość działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu ciężkości, natomiast 3.- 4. stopnia obserwowane były rzadko ok. 6% (wyj. przegląd Anderson 2013 gdzie raportowano AEs 3.-5. stopnia na wyższym poziomie niż 6%). Częstość występowania zgonów wynosiła 3-7% (w przeglądzie *Thomas 2014* zaznaczono, że były to przypadki niezwiązane z leczeniem).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, które nie zostałyby włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy. Poniższa tabela podsumowuje przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych poprzez zestawienie charakterystyki i najważniejszych wyników oraz wniosków. Nie prezentowano danych z badań retrospektywnych, według predefiniowanych kryteriów włączenia w analizie uwzględniono badania RCT oraz prospektywne grupy kohortowe, z grupą kontrolną czy też bez.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną sorafenibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przegląd dotyczący wnioskowanego wskazania			
<p>Shen 2014 uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z DTC, opornym na terapię RAI</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, MEDLINE, EMBASE;</p>	<p>Populacja: chorzy z DTC, opornym na leczenie RAI</p> <p>Interwencja: sorafenib w monoterapii;</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: CR, PR, StD, CB, PFS, OS, AEs 3. - 4. stopnia</p> <p>Metodyka: nie uwzględniano nieopublikowanych danych i abstrakty doniesień konferencyjnych;</p> <p>Inne: brak ograniczeń językowych;</p>	<p>Włączone badania: 7 badań bez grupy kontrolnej, w tym 4 spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Hoftijzer 2009</i>§ (publikacja <i>Schneider 2012</i>). Pozostałe badania dotyczyły nieodpowiedniej dawki sorafenibu lub były próbami retrospektywnymi.</p> <p>Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności (na podstawie 4 badań): ✓ w żadnym badaniu nie odnotowano CR; ✓ częstość występowania PR: 15-31% (wyjątek podgrupa HTC lub FTC z badania <i>Kloos 2009</i>); metaanaliza badań – 22% ✓ częstość występowania StD: 42-68%; ✓ częstość występowania CB: 71-84%; ✓ zakres median PFS: 19,6 i 18 mies., odpowiednio w <i>Gupta-Abramson 2008</i> i <i>Hoftijzer 2009</i>; badanie <i>Kloos 2009</i>: chorzy z PTC: 15 mies.; chorzy z HTC lub FTC: 4,5 mies.; ✓ mediana OS: 34,5 mies. (<i>Hoftijzer 2009</i>); chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 mies.; z HTC lub FTC: 24,2 mies. (<i>Kloos 2009</i>);</p> <p>Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań): ✓ najczęstsze AEs: HFRS (80%), biegunka (68%), wysypka (57-78%); ✓ redukcja dawki z powodu AEs: 47-82%; metaanaliza 6 badań (wyj. Chen 2011) wykazała 62% pacjentów ✓ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych z DTC, z opornością na terapię RAI. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs, które wpływają na jakość życia pacjentów. Mimo to zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych uznawane jest przez wielu lekarzy za obiecujące jednak widać potrzebę bardziej efektywnego związku z niższą toksycznością oraz ceną.</p>
<p>Andersen 2013 uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bayer Healthcare Pharmaceuticals;</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz analiza ekonomiczna różnych opcji terapeutycznych u chorych z DTC opornym na terapię RAI</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i>, najnowsze doniesienia konferencyjne (ASCO,</p>	<p>Populacja: chorzy z DTC, opornym na leczenie RAI, w wieku ≥ 18 lat;</p> <p>Interwencja: dostępne i potencjalnie nowe leki w terapii chorych z DTC, opornym na leczenie RAI (w tym sorafenib);</p> <p>Komparatory: brak lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: PFS, OS, PR, PD, CR, StD, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z randomizacją i badania co najmniej II fazy bez grupy kontrolnej, mające na celu ocenę efektu leczenia (ang. <i>interventional single-arm open-label</i>)</p>	<p>Włączone badania: 20 badań klinicznych, w tym 5 badań II fazy bez grupy kontrolnej spełniających kryteria włączenia w raporcie#: <i>Ahmed 2011</i>, doniesienie <i>Duntas 2011##</i>, <i>Gupta-Abramson 2008</i> (publ kacja <i>Gupta-Abramson 2008</i>, doniesienia <i>Brose 2009###</i>, <i>Keefe 2011###</i>, <i>Hoftijzer 2009</i> i <i>Kloos 2009</i>.</p> <p>Pozostałe badania oceniały nieodpowiednią interwencję.</p> <p>Kluczowe wyniki: ✓ w żadnym badaniu nie odnotowano CR; ✓ częstość występowania PR: od 13% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w <i>Kloos 2009</i>) do 38% (u chorych z DTC/niskozróżnicowanym TC w <i>Gupta-Abramson 2008</i>); ✓ częstość występowania StD: od 34% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w <i>Hoftijzer 2009</i>) do 75% (u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią w <i>Kloos 2009</i>); ✓ częstość występowania PD: od 3% (4 mies. po rozpoczęciu leczenia przez ostatniego pacjenta w <i>Gupta-Abramson 2008</i>) do 22% (u chorych z DTC po 26 tyg. terapii w <i>Hoftijzer 2009</i>); ✓ mediana PFS (<i>Gupta-Abramson 2008</i>): ≤ 96 (95% CI: 75,1; 135,4) tyg.; ✓ mediana OS (<i>Kloos 2009</i>): chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies.; chorzy z PTC leczeni</p>

	ESMO,ATA, ETA, ITC), referencje odnalezionych publikacji; wyszukiwanie do lipca 2012	studies). Wykluczano badania typowo obserwacyjne (ang. <i>observational studies</i>), z okresem obserwacji ≥ 2 tygodnie i liczbą > 10 chorych (w każdym z ramion w przypadku badań RCT), w których oceniano istotne kliniczne punkty końcowe. Inne: włączano publikacje w języku angielskim; dotyczące ludzi, od 2000 r.	chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies. Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań): ✓ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6% i 25% (odpowiednio <i>Ahmed 2011</i> i <i>Kloos 2009</i>); ✓ najczęstsze AEs (3-5 stopnia) występujące u $\geq 5\%$ chorych: HFSR (5-44%), zmęczenie (9-19%), nadciśnienie tętnicze krwi (6-16%), ból dłoni lub stóp i hiponatremia (po 16% w <i>Kloos 2009</i>). Wnioski autorów przeglądu: Leki celowane molekularne, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych (w tym często oceniany sorafenib), są obiecującą opcją leczenia chorych z DTC opornym na terapię RAI. Profil bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w terapii tych chorych nie odbiega od toksyczności opcji terapeutycznych stosowanych w innych chorobach nowotworach. Brak jest wystarczających badań klinicznych dot. strategii leczenia, BSC, ekonomicznych oraz HRQoL badań.
Przeglądy dotyczące wskazanie szerszego niż wnioskowane			
Bernet 2014 uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nowych opcji terapeutycznych u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy oraz identyfikacja wszystkich technologii będących w fazie II lub III badań klinicznych dot. leczenia zaawansowanego raka tarczycy (DTC, MTC, ATC) Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, NCI Clinical Trials; od 2003 roku do października 2013;	Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (DTC, MTC, ATC); Interwencja: leki stosowane w terapii TC (dla DTC są to: sorafenib oraz motezanib, pazopanib, vandetanib, vorinostat, sunitynib); Komparatory: PLC (RCT) lub brak Punkty końcowe: PFS, ORR, StD, PR, AEs, stężenie Tg Metodyka: badania kliniczne II i III fazy Inne: brak	Włączone badania: 6 prospektywnych badań klinicznych oceniających sorafenib u chorych z DTC, w tym 1 próbę RCT: <i>DECISION</i> (<i>Brose 2011</i> , doniesienie <i>Brose 2013</i>) i 4 badań II fazy bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011</i> , <i>Gupta-Abramson 2008</i> , <i>Kloos 2009</i> , <i>Hoftijzer 2009</i> (publikacje <i>Hoftijzer 2009</i> , <i>Schneider 2012</i>) Kluczowe wyniki: Ogólnie dla wszystkich badań: PFS: 10,8-19,7 msc; PR: 15 – 31%; SD: 34 – 74% <u>Badanie RCT III fazy: sorafenib vs placebo:</u> Ocena skuteczności: ✓ mediana PFS [mies.] = 10,8 vs 5,8, HR = 0,58, p < 0,0001 ; ✓ ORR: 12,2% vs 0,5%, p < 0,0001 ; ✓ StD (≥ 6 mies.): 42% vs 33%; ✓ PR= 12,2%; Ocena bezpieczeństwa: ✓ redukcja dawki lub wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 66%; ✓ przerwanie leczenia z powodu AEs: 14%. <u>Badania kohortowe II fazy:</u> Ocena skuteczności: ✓ mediana PFS: 14,5-19,7 mies.; ✓ częstość występowania PR: 15-31%; ✓ częstość występowania StD: 34-56%; ✓ zmniejszenie stężenia Tg o $\geq 25\%$: u 75-95%; Ocena bezpieczeństwa: ✓ najczęstsze AEs (1.-2. stopnia): utrata masy ciała, HFSR, biegunka; ✓ najczęstsze AEs (3.-4. stopnia): HFSR, zmęczenie, wysypka; ✓ 66% pacjentów przyjmowało zredukowaną dawkę SOR lub terapia musiała zostać wstrzymana; ✓ 145 pacjentów doświadczyło dyskontynuacji leczenia z powodu AEs.

			<p>Wnioski autorów przeglądu: najlepszą odpowiedzią obiektywną na leczenie sorafenibem jest PR lub StD. Leczenie powinno się kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby, tak aby potencjalne korzyści przewyższały działania niepożądane i ich wpływ na jakość życia. Sorafen b w porównaniu do placebo istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi. Zwraca się uwagę na uczestnictwo pacjentów w nowych badaniach klinicznych.</p>
<p>Thomas 2014 uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Roche, Exelixis, Eisai, GlaxoSmithKline;</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka tarczycy Synteza wyników: jakościowa i ilościowa z metaanalizą Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, MEDLINE, EMBASE); wyszukiwanie do grudnia 2012</p>	<p>Populacja: chorzy z DTC opor-nym na leczenie Ral, lub z MTC. Interwencja: sorafenib w dawce 400 mg 2 × dziennie, w monoterapii; Komparatory: Punkty końcowe: PD, StD, PR, OS, PFS, AEs, SAEs, zgony Metodyka: włączano badania kliniczne retrospektywne i prospektywne, Inne: włączano publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 7 badań bez grupy kontrolnej, w tym 4 spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009 i Hoftijzer 2009</i> (publ kacje <i>Hoftijzer 2009, Schneider 2012</i>). Pozostałe badania dotyczyły nieodpowiedniej populacji lub były próbami retrospektywnymi. Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności (na podstawie 4 badań): ✓ w żadnym badaniu nie odnotowano CR; ✓ częstość występowania PR: 13,0-30,8%; ✓ częstość występowania StD: 11,5-81,2%; ✓ częstość występowania PD: 0-57,7%; ✓ mediana OS ≥ 23,6 mies., w tym 37,5 mies. u chorych z PTC leczonych chemioterapią (<i>Kloos 2009</i>); ✓ 24-mies. OS 100% chorych (<i>Ahmed 2011</i>); Ocena bezpieczeństwa (podstawie 4 badań): ✓ AEs: ogółem: HFSR (62,5-93,3%), biegunka (51,6-80%), wysypka (54,8-88,2%), zmęczenie (58,8-82,1%), ból stawów lub mięśni (35,3-82,1%), utrata masy ciała (29,4-82,1%), nadciśnienie tętnicze krwi (20,6-43,3%), zapalenie błon śluzowych (16,1-48,4%), chrypka (5,9-20%), suchość w ustach (5,4-16,7%); ✓ ciężkie AEs: HFSR (7,1-44,1%), biegunka (2,9-6,7%), wysypka (3,6-16,1%), zmęczenie (3,3-16,1%), ból stawów lub mięśni (≤ 10,7%), utrata masy ciała (5,4-10%), nadciśnienie tętnicze krwi (3,6-13,3%), zapalenie błon śluzowych (≤ 8,8%); ✓ zgony: 3,2-7,1% (niezwiązane z leczeniem). Wnioski autorów przeglądu: Metaanaliza 219 pacjentów przyjmujących sorafen b z 7 włączonych badań (w tym retrospektywnych) wykazała, że 81% pacjentów miała PR lub osiągnęła stabilizację choroby, CR nie wystąpiła w żadnym wypadku. Dla wszystkich podtypów histologicznych TC całkowita mediana PFS osiągnęła 18 msc oraz 21% pacjentów z DTC osiągnęło PR. Wystąpiła znaczna redukcja dawki oraz dyskontynuacja leczenia na skutek wysokiej toksyczności SOR. Leczenie SOR stanowi obiecującą strategię leczenia. Większość chorych z DTC uzyskała korzyść kliniczną z leczenia sorafenibem. Stosowanie terapii celowanych molekularnie związane jest z dużą częstością występowania AEs; najczęściej obserwuje się zaburzenia dermatologiczne i ze strony układu pokarmowego, a także zmęczenie, utratę masy ciała i nadciśnienie tętnicze krwi. Dlatego też należy ostrożnie włączać pacjentów do badania oraz stosować ostrożne zarządzanie leczeniem AEs.</p>
<p>Funakoshi 2013 uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u></p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi u chorych na raka (RCC, HCC, NSCLC, CRC) leczonych</p>	<p>Populacja: chorzy z różnymi nowotworami (w tym rak tarczycy); Interwencja: sorafenib Komparatory: brak lub placebo</p>	<p>Włączone badania: 55 badania II i III fazy w monoterapii, w tym 4 próby spełniały kryteria włączenia w raporcie: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i>. Pozostałe badania oceniały nieodpowiednią interwencję lub populację, lub były próbami retrospektywnymi. Kluczowe wyniki: Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań):</p>

nie było finansowane ze źródeł, jeden z autorów przeglądu otrzymywał finansowanie od Pfizer.	sorafenibem Synteza wyników: jakościowa i ilościowa z metaanalizą Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane, ASCO, doniesienia konferencyjne); wyszukiwanie od 1966 do sierpnia 2012;	Punkty końcowe: nadciśnienie ogółem, 3. stopnia Metodyka: badania kliniczne II i III fazy, z danymi dotyczącymi częstości występowania nadciśnienia tętniczego krwi ogółem (lub w ≥ 3 . stopniu ciężkości). Inne: włączano publikacje w języku angielskim;	liczba przypadków nadciśnienia tętniczego krwi: ✓ ogółem: 7 – 24%; ✓ 3. stopnia: 2 – 5%. Wnioski autorów przeglądu: stosowanie sorafenibu w u chorych z różnymi nowotworami (w tym zróżnicowany rak tarczycy) zwiększa częstość występowania nadciśnienia tętniczego krwi 3. lub 4. stopnia ciężkości. 3. - 4. nadciśnienie związane z podaniem SOR: 6%; (95% CI 4,7 – 7,3), wyniki badań z randomizacją wskazują na wyższe ryzyko nadciśnienie dla SOR (RR= 3,20; 95% CI: 2,19 – 4,68). Odsetek pacjentów z RCC z nadciśnieniem był istotnie wyższy niż pacjentów z innymi nowotworami.
Kapiteijn 2012 uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Cel: przegląd nowych możliwości leczenia zaawansowanego raka tarczycy Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak, przeszukiwano: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, <i>clinicaltrials.gov</i> , doniesienia konferencyjne);	Populacja: chorzy na raka tarczycy (DTC, MTC, ATC) Interwencja: nowe leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib); Komparatory: brak (badania bez grupy kontrolnej) Punkty końcowe: ORR, PFS, StD, bezpieczeństwo: AEs Metodyka: bd Inne: bd	Włączone badania: 31 badań, w tym 3 badania bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia w raporcie: <i>Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i> . Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie oceniały nieodpowiednią interwencję lub populację chorych lub wyniki były podane łącznie dla szerszej populacji. Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności (na podstawie 3 badań): ✓ częstość występowania ORR: 15-25%; ✓ częstość występowania StD: 34% i 56% odpowiednio w <i>Gupta-Abramson 2008 i Kloos 2009</i> ; ✓ mediana PFS: od 14,5 do 20 mies. Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 3 badań): ✓ najczęstsze AEs: HFSR (63-93%), zmęczenie (63-82%), utrata masy ciała (56-82%), biegunka (50-75%), wysypka (47-80%), łysienie (43-77%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (16-47%), nadciśnienie (30-43%). Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie sorafenibu prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów z DTC opornym na terapię RAI. Terapia tym lekiem charakteryzuje się wysoką częstością występowania AEs. Powinno się rozważać włączenie pacjenci z populacji docelowej do badań klinicznych.
Lerch2012 uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych	Cel: przegląd systematyczny opcji terapeutycznych w zaawansowanym raku tarczycy Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE; referencje odnalezionych badań; wyszukiwanie do końca września 2011 r.	Populacja: chorzy z zaawansowanym rakiem tarczycy (w tym DTC); Interwencja: leki stosowane w terapii TC (w tym sorafenib); podzielone na inhibitory kinazy oraz inne substancje Komparatory: brak Punkty końcowe: odpowiedz na leczenie wg kryteria RECIST, OS, PFS, bezpieczeństwo Metodyka: włączono prospektywne	Włączone badania: 24 badania prospektywne, w tym 4 badania kohortowe bez grupy kontrolnej: <i>Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 i Kloos 2009</i> . Pozostałe badania oceniały nieodpowiednie interwencje lub były próbami retrospektywnymi Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności (na podstawie 4 badań): ✓ mediana OS: chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 23 (95% CI: 18; 34) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 37,5 (95% CI: 4; 42,5) mies. w <i>Kloos 2009</i> ; nie osiągnięto mediany OS w <i>Ahman 2011</i> ; ✓ mediana PFS: 58 (95% CI: 47; 68) i 79 tyg. odpowiednio w <i>Hoftijzer 2009 i Gupta-Abramson 2008</i> ; chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią: 16 (95% CI: 8; 27,5) mies., z PTC leczeni chemioterapią: 10 (95% CI: 4; 28); nie osiągnięto mediany PFS w <i>Ahmed 2011</i> ; ✓ w żadnym badaniu nie odnotowano CR ✓ częstość występowania PR: 15-25% (wyjątek podgrupa z HTC lub FTC w <i>Kloos 2009</i> : 0%);

		<p>badania kliniczne, wykluczano abstrakty doniesień konferencyjnych;</p> <p>Inne: brak ograniczeń językowych</p>	<p>✓ częstość występowania StD: 34-73%;</p> <p>Ocena bezpieczeństwa (na podstawie 4 badań):</p> <p>✓ najczęstsze AEs (3. stopnia): <i>Ahmed 2011</i>: HFSR (44%), <i>Gupta-Abramson 2008</i>: nadciśnienie tętnicze krwi (13%); <i>Hoftijzer 2009</i>: HFSR (22%); <i>Kloos 2009</i>: zmęczenie (11-19%);</p> <p>✓ przerwanie leczenia z powodu AEs: 6-25%;</p> <p>✓ redukcja dawki w powodu AEs: 47-79%;</p> <p>✓ 82% wstrzymanie leczenia w powodu AEs (<i>Ahmed 2011</i>)</p> <p>✓ 6% zgony (<i>Ahmed 2011</i>)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Chorzy z DTC opornym na terapię RAI stosujący sorafenib mogą uzyskać częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę. Najczęstszymi AEs 3. stopnia ciężkości występującymi w przypadku terapii tym lekiem są HFSR, zmęczenie i nadciśnienie tętnicze krwi.</p>
--	--	--	--

dodatkowo w wyniku wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* zidentyfikowano badanie RCT *DECISION* (włączone w raporcie), które w momencie publikacji przeglądu nie miało końcowych wyników;

nie uwzględniono w niniejszym raporcie; włączano wyłącznie doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badania RCT *DECISION*; & w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Brose 2014*; ^ w przeglądzie przedstawiono rozbieżne informacje odnośnie badań dotyczących leku sorafenib; po analizie tekstu stwierdzono, że w jednej z tabel przedstawiono błędne referencje publikacji; za poprawne uznano dane przedstawione w tekście; \$ w badaniu *Kloos 2009* dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi obiektywnej przedstawiono dla podgrup pacjentów z PTC nieleczonych i leczonych chemoterapią, pacjentów z HTC lub FTC i chorych z ATC; w niniejszym raporcie przedstawiono dane łącznie dla 3 pierwszych podgrup, wyróżniając 52 chorych z DTC;

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier) i The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych oraz wtórnych, a także nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku. Wyszukiwania publikacji przeprowadzono do dnia 3 września 2014 r. Ponadto przeszukiwano (dn. 08.09.2014) doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych: American Society of Clinical Oncology (lata 2012 - 2014), American Thyroid Association (lata 2012 - 2013) oraz European Thyroid Association (2013). Zastosowane zostały hasła dotyczące wnioskowanej technologii oraz wskazania klinicznego. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych oraz rodzaju badań celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa (wtórne i pierwotne, zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów) dot. ocenianej technologii. Nie zastosowano również ograniczeń czasowych i językowych. W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed) oraz Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania klinicznego. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 16.12.2014 r. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/ z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wykluczano badania, w których nie można było wyróżnić wyników w zakresie ocenianych punktów końcowych dla powyższej populacji chorych	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia	Brak uwag
Interwencja	Sorafenib w monoterapii podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Wykluczano badania, w których zastosowano niezgodne schematy dawkowania.	Inne, np. sorafenib podawany w kombinacji z innym lekiem	Brak uwag
Komparatory	Placebo / najlepsze leczenie objawowe (BSC)	inne	Wybór zasadny.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ✓ przeżycie całkowite, ✓ przeżycie wolne od progresji choroby, ✓ przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, ✓ czas do progresji choroby, kontrola choroby, ✓ odpowiedź radiologiczna na leczenie, ✓ odpowiedź biochemiczna na leczenie, ✓ ocena jakości życia, ✓ bezpieczeństwo 	inne	W ocenie Agencji uwzględnione punkty końcowe mają wpływ na wnioskowanie o skuteczności klinicznej.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ✓ poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, ✓ prospektywne badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), ✓ doniesienia konferencyjne opisujące dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych do PS na podstawie oceny pełnych tekstów. 	inne	Brak uwag
Inne kryteria	język polski, angielski, francuski lub niemiecki	publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją, porównujące sorafenib z placebo (+ BSC): DESICION (publikacje Brose 2011 oraz Brose 2014),
- 5 prospektywnych badań kohortowych: Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 (publikacja Hoftijzer 2009 oraz Schneider 2012), Kloos 2009 i Pitoia 2014 oceniających skuteczność sorafenibu w populacji pacjentów z progresywnym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem (RAI),
- 2 abstrakty do badania RCT włączonego do analizy, w których przedstawiono aktualizację analizy przeżycia całkowitego (Brose 2014a) oraz ocenę jakości życia pacjentów (Schlumberger 2013).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>DECISION (NCT00984282)</p> <p>Brose 2011</p> <p>Brose 2014,</p> <p>oraz doniesienia konferencyjne: Brose 2014a Schlumberger 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Bayer, Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>- prospektywne badanie kliniczne III fazy, randomizowane ze stratyfikacją pod względem wieku (<60 vs \geq 60 r.z.) oraz kraju (Ameryka Pn. vs Europa vs Azja), z grupą kontrolną,</p> <p>- podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (91 ośrodków w tym ośrodków z Polski),</p> <p>- ocena w skali Jadad: 5/5 pkt,</p> <p>- hipoteza badawcza - <i>superiority</i>;</p> <p>- <u>analiza wyników:</u> ITT dla skuteczności, dla bezpieczeństwa – pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 16,2 msc [0,03-33,2], aktualizacja analizy OS - 9 msc później.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>Podczas okresu obserwacji (do 31.08.2012 r.) leczenie zakończyło 75 (36%) chorych z grupy sorafenibu vs 22 (10%) PLC z powodu: działań niepożądanych (15% vs 2%, sorafenib vs placebo), progresji choroby (10% vs 1%), wycofanie zgody na udział w badaniu (6% vs 5%), utrata chorych z obserwacji (<i>lost to follow up</i>) ogółem - 4/417 chorych: 3 w grupie sorafenibu oraz 1 w grupie placebo (około 1% chorych w obu grupach).</p> <p>Do 31.08.2012, 43 (21%) chorych SOR oraz 23 (11%) PLC dalej utrzymało zaślepienie. Natomiast 55 (26%) SOR oraz 150 (71%) PLC otrzymało sorafenib bez zaślepienia.</p> <p>Do 31.05.2013 156 (75%) pacjentów z grupy placebo przeszło na leczenie sorafenibem bez zaślepienia.</p>	<p>Sorafenib p.o. 400 mg bid vs placebo (+ BSC)</p> <p>Śr. dzienna dawka SOR: 651 mg (SD: 159)</p> <p>Śr. dzienna dawka PLC: 793 (SD: 26) mg</p> <p>Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub stosowanie przerwane) w zależności od obserwowanych AEs. Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg, a następnie do 400 i 200 mg dz.</p> <p>Ponowne zwiększono dawkę gdy po przynajmniej jednym cyklu leczenia obniżoną dawką nie stwierdzono u niego toksyczności \geq 1. stopnia.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat, - oczekiwana długość życia > 12 tygodni, - miejscowo zaawansowany/przerzutowy DTC, z co najmniej jedną mierzalną zmianą za pomocą TK lub MRI, progresja choroby w ciągu 14 miesięcy, - pacjenci nie mogli być kandydatami do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, - ECOG \leq 2, - odpowiednia supresja hormonu stymulującego tarczycę TSH (< 0,5 mU/l), - odpowiednia funkcji szp ku kostnego, wątroby i nerek, - choroba odporna na leczenie radioaktywnym jodem* - choroba mierzalna wg kryteriów RECIST. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy przeszli poważną operację, otwartą biopsję lub doznali znaczącego urazu \leq 30 dni przed randomizacją, - pacjenci z wcześniejszym lub równoczesnym nowotworem różniącym się pod względem umiejscowienia pierwotnego lub histologii od raka tarczycy \leq 5 lat przed randomizacją, oprócz raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego i powierzchniowych (Ta, Tis lub T1) nowotworów pęcherza, - pacjenci z ogniskiem niezróżnicowanego raka tarczycy, - obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości, infekcja \geq 2. stopnia, krwotok \geq 3. stopnia, krwawienie \leq 3 miesięcy przed randomizacją, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS co 8 tyg. wg. RECIST**, <p><u>Drugorzędowy**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP), • przeżycie całkowite (OS)**, • odsetek kontroli choroby (DCR = CR+PR+SD), • odsetek odpowiedzi obiektywnych (OOR= CR+PR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), co 4 tyg. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>redukcja lub wstrzymanie /zakończenie podawania SOR z powodu AEs, AEs, ciężkie AEs, liczba zgonów</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - występowanie lub historia skazy krwotocznej lub koagulopatii, - obecność nacieku tchawicy, oskrzeli lub przetyku ze znacznym ryzykiem krwawienia (brak leczenia miejscowego przed włączeniem do badania), - pacjenci z istotną klinicznie chorobą serca i/lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (> 150/90 mm Hg), pomimo optymalnego leczenia, - zakażenie HIV, HBV lub HCV, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - pacjenci z rozpoznaniem lub z podejrzeniem uczulenia na sorafenib lub nadwrażliwością na sorafen b lub każdy inny środek podawany w trakcie badania, - pacjenci leczeni za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej; przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), receptory VEGF; innych środków terapii celowanej; chemioterapii (wyjątek gdy chemioterapia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem); talidomidu lub jego pochodnych, - równoczesna terapia radioaktywnym jodem, chemioterapia lub terapia eksperymentalna, - stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (ziele dziurawca, deksametazon >16 mg/dobę, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital) w ciągu 7 dni od randomizacji. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>SOR - 207;</p> <p>PLC - 210</p>	
<p>Pitoia 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>bd</p>	<p>prospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej i zaślepienia, jednośrodkowe (Argentyna); badanie obserwacyjne <i>off-label</i></p> <p>ocena w skali NICE: 5/8</p> <p><u>analiza wyników:</u> bd</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd średnia okresu leczenia: 12 (SD: 3) (zakres: 6-16) msc</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p>	<p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg bid</p> <p>Dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii.</p> <p>Dodatkowe leczenie: brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpoznanie przerzutowego raka tarczycy (PTC lub FTC), potwierdzonego histologicznie, opornego na terapię RaI, ✓ wiek > 18 lat, ✓ progresja choroby (wg RECIST) w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem badania, ✓ choroba mierzalna wg RECIST, ✓ ECOG = 2, 	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ odsetek odpowiedzi na leczenie (PR, StD, PD); ✓ średnie zmniejszenie stężenia Tg <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ wykluczenie z badania z powodu AEs;

	z badania wykluczono 1 (12,5%) pacjentkę z powodu AE związanego z podawanym lekiem		<ul style="list-style-type: none"> ✓ zachowana czynność nerek, wątroby i szpiku kostnego, ✓ wcześniejsze leczenie: tyreoidektomia i RAI (u wszystkich chorych); dozwolona radioterapia, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, przezskórne wstrzyknięcie etanolu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie sprecyzowano</p> <p><u>Liczebność grup:</u> SOR DCT= 8</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ redukcja dawki z powodu AEs; ✓ zgony; ✓ AEs;
<p>Ahmed 2011</p> <p><u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> NHS Foundation, Bayer Schering Pharma, Institute of Cancer Research</p>	<p>prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia, - brak danych nt. liczby ośrodków (UK)</p> <p>ocena w skali NICE: 6/8</p> <p><u>analiza wyników:</u> ITT</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 19 mies.; mediana okresu leczenia: 16,5 mies.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> leczenie przerwało 9 (26%) chorych</p>	<p>Sorafenib, w dawce 400 mg bid</p> <p>Dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii do 400 mg/dzień lub 400 mg co drugi dzień, dopuszczano czasowe wstrzymanie leczenia.</p> <p>Dodatkowe leczenie: leczenie zastępcze tyroksyną (N = 34; 100%)</p> <p>Terapia mogła być kontynuowana w przypadku uzyskania co najmniej choroby stabilnej wg RECIST w 12. msc leczenia; chorego wykluczano z badania w momencie wystąpienia progresji radiologicznej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpoznanie progresywnego, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego DTC, lub MTC potwierdzony histologicznie; ✓ włączano chorych z DTC z przeciwwskazaniami do terapii RAI, zdefiniowanymi jako: obniżona jodochwytność w trakcie leczenia (n = 17) lub w momencie badania diagnostycznego (n = 1), przeciwwskazania z powodu rozległych zmian w obrębie dróg oddechowych (n = 1); ✓ ECOG < 2; ✓ choroba mierzalna wg RECIST; ✓ wiek > 18 lat; ✓ prawidłowa czynność wątroby i układu hematologicznego; ✓ oczekiwana długość życia > 12 tyg; ✓ aktywność lipaz i amylaz < 2 × GGN. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ATC; ✓ wcześniejsze leczenie inh bitorami kinazy tyrozynowej lub lekami antyangiogennymi; ✓ wcześniejszy nowotwór złośliwy; ✓ chorzy z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi lub przyjmowanie ≥ 2 leków obniżających ciśnienie krwi; ✓ przerzuty wewnątrzczaszkowe (ang. <i>cranial</i>) niestabilizowane w obrazie radiologicznym w okresie 6 mies; ✓ rozpoznanie aktywnej choroby wieńcowej; ✓ skaza krwotoczna; ✓ klirens kreatyniny < 30 ml/min; ✓ stosowanie dziurawca zwyczajnego (ang. <i>St John's Wort</i>), ryfampicyny lub warfaryny. <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ radiologiczna ORR ✓ 1-letnie oraz 2-letnie PFS ✓ 1-letnie oraz 2-letnie OS ✓ zmniejszenie średniego stężenia Tg po 3 msc, powrót do poziomu wyjściowego po 9 msc, <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czasowe wstrzymanie lub przerwanie leczenia z powodu AEs, ✓ redukcja dawki z powodu AEs, ✓ czas do redukcji dawki, ✓ najczęstsze AEs o różnym stopniu nasilenia.

<p>Kloos 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> granty National Cancer Institute, Bethesda, MD</p>	<p>prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia, brak danych nt. liczby ośrodków (USA)</p> <p>ocena w skali NICE: 6/8</p> <p><u>analiza wyników: per protocol</u></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana (zakres): 14 (0,25-32) mies. (kohorta docelowa); 10 (0,25-33) mies. (kohorta eksploracyjna: PTC n = 22); 8 (0,25-26) mies. (kohorty eksploracyjna: FTC/HTC, n = 11)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 2 (3%) chorych nie rozpoczęło leczenia sorafenibem; leczenie przerwało łącznie 54 (93%) chorych</p>	<p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg, bid</p> <p>Dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii:</p> <p>redukcja do 600 mg/dzień lub 400 mg/dzień w celu kontroli toksyczności; możliwy powrót do dawki wyjściowej; czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku niehematologicznych AEs związanych z terapią (≥ 3. lub ≥ 2. stop) lub HFSR ≥ 2. stop; wznowienie leczenia gdy objawów do ≤ 1. stopnia</p> <p>Dodatkowe leczenie: bd</p>	<p>SOR: ogółem= 34; DCT= 19</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ wiek ≥ 18 lat; ✓ dobry stan sprawności; ✓ choroba mierzalna wg RECIST; ✓ liczba leukocytów $\geq 3000/\mu\text{l}$, ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$ PLT $\geq 100000/\mu\text{l}$, stężenie bilirubiny, aktywność ALT, AST i kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN; <p>Kohorta docelowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpoznanie przerzutowego PTC; ✓ oporność lub przeciwwskazania do terapii RAI (u pacjentów z PTC); ✓ brak wcześniejszej chemioterapii; ✓ zachowany materiał tkankowy (dostępność wyników biopsji guza). <p>Kohorta eksploracyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ inne rodzaje TC (pęcherzykowy, anaplastyczny lub mieszany, z komórek Hurthle'a); ✓ oporność lub przeciwwskazania do terapii RAI (u pacjentów z PTC); ✓ 1-3 wcześniejsze schematy chemioterapii (u pacjentów z PTC); ✓ dopuszczano udział pacjentów bez zachowanego materiału tkankowego (konieczność rozpoznania PTC). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ chemioterapia lub radioterapia w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania; ✓ terapia RAI w okresie 24 tygodni przed włączeniem do badania (lub 4 tyg jeśli nie potwierdzono skanem wychwyty jodu) <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>SOR: ogółem= 56, w tym 4 chorych z ATC; kohorta A docelowa PTC= 19 kohorta B eksploracyjna= 37 (DTC+ ATC)</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ORR obiektywna odpowiedź na leczenie wg RECIST (CR, PR, StD, PD); ✓ mediana PFS; ✓ mediana OS. <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ogółem dla populacji, redukcja dawki,</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ odsetek pacjentów wykluczonych z badania, ✓ AEs ogółem oraz dla poszczególnych kohort
--	---	---	---	--

<p>Hoftijzer 2009</p> <p>(Hoftijzer 2009, Schneider 2012; NCT00887107)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant IMP 12791 (Bayer)</p>	<p>prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia; jednośrodkowe badanie (Holandia)</p> <p>ocena w skali NICE: 6/8;</p> <p><u>analiza wyników:</u> per protocol oraz ITT</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana (zakres): 15,8 (7-20) mies. (wstępna analiza - Hoftijzer 2009) i 25 (3,5-39) mies. (uaktualniona analiza – Schneider 2012). Mediana czasu trwania leczenia: 8 (0,1-19,8) msc.- analiza wstępna; 15 (0,1-39) msc - analiza uaktualniona:</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 26 tyg. leczenia ukończyło 22 (71%) chorych; kontynuację leczenia rozpoczęło 19 chorych</p>	<p>Sorafenib, doustnie w dawce 400, BID</p> <p>Dostosowanie dawki w razie wystąpienia toksyczności terapii (Hoftijzer 2009)</p> <p>Dodatkowe leczenie: leki obniżające ciśnienie w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, zalecenia dietetyczne, suplementacja niedoborów mineralnych lub żywienia dojelitowe w przypadku utraty masy ciała; terapia zastępcza tyroksyną</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpoznanie przerzutowego lub nieoperacyjnego (wznowa miejscowa) DTC; ✓ progresja choroby (wg RECIST) w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania; ✓ brak skuteczności leczenia radioaktywnym jodem (RAI) potwierdzona scyntyografią całego ciała (WBS) w trakcie skryningu; ✓ tyreoidektomia i leczenie ablacyjne RAI; ✓ ECOG ≤ 2 (w Schneider 2012 ECOG < 2); ✓ oczekiwana długość życia > 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ przeciwskazania do stosowania rTSH i sorafenibu; ✓ słaba odpowiedź na leczenie, w przypadku której zakładano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności w wyniku terapii sorafen b em; ✓ wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych; ✓ ciąża. <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT DTC= 32 (Hoft jzer 2009) populacja per protocol DTC= 26 (Schneider 2012)</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Radiologiczna odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, DCR); ✓ Mediana PFS; ✓ Mediana OS; ✓ PFS co 8 tyg. ✓ <u>Bezpieczeństwo:</u> przerwanie leczenia z powodu AEs, ✓ odsetek pacjentów z redukcją dawki z powodu AEs, ✓ najczęstsze AEs
<p>Gupta-Abramson 2008</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> finansowane ze środków fundacji i z grantów***</p>	<p>prospektywne badanie kohortowe II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia, jednośrodkowe (USA)</p> <p>ocena w skali NICE: 6/8;</p> <p><u>analiza wyników:</u> ITT</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p>Mediana okresu leczenia: 6,8 miesiąca (min dł. okresu leczenia - 4 msc);</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> ogółem leczenie przerwano u 10 (33%) pacjentów</p>	<p>Sorafenib, doustnie w dawce 400 mg, bid</p> <p>Modyfikacja leczenia: dostosowanie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia w razie wystąpienia toksyczności terapii</p> <p>Dodatkowe leczenie: leki przeciwzapalne w celu kontroli HFSR, zalecenia dietetyczne i suplementacja diety w przypadku utraty masy ciała; megestrol 800 mg/dzień celem poprawy łaknienia; leczenie hormonalne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpoznanie raka tarczycy, nieoperacyjnego lub przerzutowego, bez możliwości pod-jęcia terapii z zamiarem wyleczenia; ✓ wiek ≥ 18 lat; ✓ choroba mierzalna wg RECIST; ✓ ECOG < 2; ✓ progresja choroby w czasie 1 roku przed rozpoczęciem badania; ✓ oczekiwana długość życia > 3 miesiące; ✓ liczba leukocytów ≥ 3000/μl, ANC ≥ 1500/μl, PLT > 100000/μl, stężenie Hb ≥ 9 g/dl, osoczone stężenie kreatyniny ≤ 1,5 × GGN (lub klirens kreatyniny ≥ 75 ml/min. w całodobowej zbiórce moczu), stężenie bilirubiny ≤ 1,5 × GGN, aktywność AST i ALP ≤ 2,5 × GGN, PT/INR ≤ 1,5 × GGN; ✓ wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem i stosowanie 1 terapii biologicznej (inhibitora kinazy, szczepionek, leczenia opartego na przeciwciałach) > 3 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; ✓ ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku reprodukcyjnym, wymóg stosowania środków 	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ocena radiologiczna po 8. i 16. tyg. terapii, następnie co 12 tyg ✓ odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (CR, PR, StD, CB, PD); ✓ mediana PFS <p><u>Bezpieczeństwo:</u> przerwanie leczenia z powodu AEs;</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ odsetek pacjentów z redukowaną dawką z powodu AEs; ✓ czasowe wstrzymanie dawki; ✓ najczęstsze AEs związane z leczeniem o różnym stopniu nasilenia; zgony

			antykoncepcyjnych; <u>Kryteria wykluczenia:</u> ✓ wcześniejsze stosowanie inhibitorów szlaku Ras (w tym trastuzumab, inhibitory EGFR, inhibitory transferazy farnezyli i inhibitory kinazy ERK aktywowanej mitogenami) ✓ brak możliwości doustnego przyjęcia leku <u>Liczebność grup:</u> SOR= 30 (populacja ITT) DTC= 27	
--	--	--	---	--

* oporność na terapię jodem radioaktywnym definiowano jako obecność ≥ 1 docelowych zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, lub w przypadku nowotworu pochłaniającego jod jako progresję po takim leczeniu w ciągu ostatnich 16 miesięcy, lub po 2 kolejnych terapiach jodem radioaktywnym w odstępie 16 miesięcy (przy czym ostatnie leczenie musiało być zakończone przynajmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem badania; oporność stwierdzano również gdy chorzy otrzymali skumulowaną dawkę jodu radioaktywnego o aktywności $\geq 22,3$ GBq (≥ 600 mCi); ** główną analizę oceny skuteczności wykonano po okresie obserwacji o medianie 16, 2 msc, ponadto w przypadku OS ocenę wykonano ponownie po 9 msc od zakończenia okresu obserwacji; *** Templeton Family Cancer Research Fund, the Damon Runyon Cancer Research Foundation (CI-25-05; M.S.B.); granty: 1K08CA090431 (M.S.B.) i K12-CA 076931 (V.G.-A.) National Institutes of Health/National Cancer Institute.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych oraz opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie					
	DESICION	Ahmed 2011	Gupta-Abramson 2008	Hoftijzer 2009	Pitoia 2014	Kloos 2009
CR (ang. <i>Complete Response</i>) – całkowita odpowiedź	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych	-	-	-	-	-
PR (ang. <i>Partial Response</i>) – częściowa odpowiedź	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych	-	-	-	\downarrow o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych	-
StD (ang. <i>stable disease</i>) – stabilizacja choroby	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD. W badaniu to częstość występowania choroby stabilnej, utrzymującej się przez 4 (protokół) oraz 6 msc (analiza post-hoc)	-	-	-	Niewystarczający wzrost lub spadek rozmiaru zmian nowotworowych, rozważany jako nieznaczący	-
PD (ang. <i>progressive disease</i>) – progresja choroby	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian	-	-	-	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych	-
PFS (ang. <i>progression free survival</i>)	Mediana czasu od randomizacji do progresji w obrazie radiologicznym lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od rozpoczęcia podania leku do wystąpienia progresji lub zgonu		Czas od rozpoczęcia podawania leku do wystąpienia progresji choroby	-	-
OS (ang. <i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny	-	-	-	-	-
ORR (ang. <i>objective response rate</i>) – odsetek odpowiedzi obiektywnych	Odsetek chorych uzyskujących obiektywną (ogólną) odpowiedź na leczenie, którą definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej (CR) oraz częściowej (PR). ORR= CR+PR	-	-	Odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, to jest suma CR, PR, wg RECIST 1.0	-	-
DCR (ang. <i>disease control rate</i>) – odsetek kontroli choroby	Odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby, którą rozumiano jako sumę częściowej odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej utrzymującej się przynajmniej przez 6 miesięcy. DCR= CR+PR+StD	-	-	-	-	-
TTP (ang. <i>time to progression</i>) – czas do progresji choroby	Czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w obrazie radiologicznym	-	-	-	-	-
Odpowiedź biochemiczna	-	całkowita odpowiedź (brak definicji) +	\downarrow stężenia Tg średnio o 70% w okresie	-	-	\downarrow stężenia Tg o $\geq 25\%$ w 2

		częściowa odpowiedź (↓ stężenia Tg o > 25%) oraz SD ≤ 25% ↓ stężenia Tg	pierwszych 4 miesięcy leczenia		testach w odstępie 8 tygodni ²
--	--	---	--------------------------------	--	---

Tabela 13. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
FACT-G (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>)	Składa się z pytań dotyczących następujących obszarów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ dobrostan fizyczny, ✓ dobrostan rodzinny/socjalny, ✓ dobrostan emocjonalny, ✓ dobrostan funkcjonalny. <p>Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie ≥ 4 punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie ≤ -4 lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie (<i>Cella 2006</i>).</p>	Skala obecnie jest zalecana dla pacjentów z każdym rodzajem nowotworu.
EQ-5D oraz EQ VAS	EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS. Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mobilność, ✓ Samoopieka, ✓ Codzienna aktywność, ✓ Ból/dyskomfort, ✓ Lęk/depresja. <p>Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 - umiarkowany problem, 3 - ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta.</p> <p>EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia (<i>Rabin 2001</i>).</p>	-

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do oceny jakości badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Wiarygodność badań bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, oceniano za pomocą skali NICE oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieuwjęte w zastosowanej skali.

Jedynе badanie z randomizacją: DECISION, włączone do analizy klinicznej, było dobrej jakości (5/5 pkt w skali Jadad). Było to badanie III fazy, wielośrodkowe (w tym ośrodki w Polsce), dla którego rozpatrywano hipotezę „*superiority*”. Próba była sponsorowana przez firmy: Bayer HealthCare Pharmaceuticals oraz Onyx Pharmaceuticals.

Wyniki analizy głównej opisano z odcięciem danych do 31.08.2012 r. (badanie Brose 2014), aktualizacji analizy przeżycia całkowitego (OS) z odcięciem do 31.05.2013 r. (doniesienie konferencyjne: Brose 2014a) oraz oceny jakości życia pacjentów (doniesienie konferencyjne: Schlumberger 2013).

Uzasadniono i osiągnięto założoną liczebność w poszczególnych ramionach chorych o porównywalnej klinicznie i demograficznie charakterystyce (stosunkowo duża grupa chorych N= 417). Dla badania nie założono z góry okresu obserwacji i prowadzono ją do momentu uzyskania założonych zdarzeń. W badaniu przedstawiono też informacje o utracie chorych na poszczególnych etapach badania, stopień utraty był znacząco wyższy w grupie sorafenibu.

Ocenę PFS oraz OS przeprowadzono dla populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.

Podwójne zaślepienie utrzymywano do momentu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza), w przypadku której interwencja mogła zostać odślepiona i pacjenci z obu grup mogli otrzymywać sorafenib bez zaślepienia (faza *open-label*) do momentu gdy badacz uznał, że leczenie nie przynosi żadnych korzyści.

Znaczna część chorych, 55 (26%) z grupy SOR oraz 150 (71%) z grupy PLC pacjentów otrzymało sorafenib bez zaślepienia, co może utrudniać właściwą ocenę OS.

Badanie DECISION było prowadzone częściowo na polskiej populacji, jednakże nie podano dla niej odrębnych wyników. Ogólna charakterystyka pacjentów w badaniu odpowiadała tej określonej w programie lekowym, ponieważ populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym wynosi 83% analizowanych chorych, a nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy występował tylko u około 10% chorych. W ocenie niezależnej komisji stwierdzono jednak kilka przypadków innego typu nowotworu charakteryzującego się obecnością komórek niezróżnicowanych oraz u 13 (6,3%) chorych z grupy sorafenibu oraz 14 (6,7%) z grupy placebo nie udało się określić histologii guza lub dane na ten temat nie były dostępne. Dawkowanie leków w badaniu było zgodne z określonym w ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.

Dodatkowo, do ograniczeń wpływających na jakość badania DECISION należą następujące zagadnienia:

- Progresa choroby oceniana była za pomocą oceny radiologicznej, co mogło doprowadzić do przeszacowania PFS z powodu przerw między poszczególnymi ocenami (co najmniej 4 tyg.). Ponadto sorafenib cechuje się wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z BSC (placebo) powodując obniżenie jakości życia, przez to znaczenie kliniczne wydłużonego PFS jest niepewne;
- Znaczna część pacjentów przerwała leczenie, tj. 75 oraz 22 pacjentów otrzymujących odpowiednio sorafenib oraz placebo. Należy zauważyć, że dyskontynuacja leczenia przed progresją choroby nie była rozpatrywana jako istotna informacja. Stanowi to ograniczenie, ponieważ pacjenci przerywający aktywne leczenie mają wyższe ryzyko progresji choroby niż ci, którzy pozostają na aktywnej terapii. Jeśli duża liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie nastąpiła przed progresją choroby (brak takich danych w publikacji), PFS w ramieniu SOR może być zawyżone.

Włączone do analizy klinicznej badania kohortowe charakteryzowały się umiarkowaną jakością (5-6/8 pkt wg NICE); punktację obniżano ze względu na przeprowadzenie badania w jednym ośrodku (lub brak danych na ten temat - Ahmed 2011), brak informacji o ciągłości rekrutacji chorych, czy też z powodu braku analizy dla poszczególnych podgrup pacjentów. W badaniach Hoftijzer 2009 i Pitoia 2014 wszyscy włączeni chorzy mieli wysokozróżnicowanego raka tarczycy (DTC), z opornością na leczenie radioaktywnym jodem (RAI). W pozostałych badaniach (Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009) włączano chorych z innymi typami raka (rdzeniasty, nisko zróżnicowany czy anaplastyczny), d 56% do 93% pacjentów była z DTC a oporność na leczenie RAI dotyczyła 89 - 93% pacjentów. Łącznie w 5 badaniach bez grupy kontrolnej włączono 163 chorych, w tym 138 (85%) pacjentów z DTC. Wszystkie badania dotyczyły progresywnego charakteru DTC (w badaniu Kloos 2009 nie ma informacji na ten temat). Dodatkowo w badaniu Hoftijzer 2009, którego głównym celem była ocena wpływu sorafenibu na zwiększenie jodochwytności, wykluczano pacjentów z bardzo słabą odpowiedzią na leczenie (w przypadku których przypuszczano małe prawdopodobieństwo przywrócenia jodochwytności). Czas trwania leczenia oraz oceny skuteczności klinicznej jest różny dla tych badań, co utrudniałoby kumulację wyników. Pierwszorzędownym punktem końcowym była dla tych badań częstość obiektywnych odpowiedzi wg RECIST, natomiast II rzędowymi punktami końcowymi były OS i PFS.

W analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń dot. jakości włączonych badań wskazano m.in:

- ✓ *odnaleziono tylko jedno badanie RCT (DECISION) porównujące sorafenib z placebo w docelowej populacji chorych, które jednak charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, należy uwzględnić, że rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym należy do stosunkowo rzadkich nowotworów;*
- ✓ *w badaniu RCT (DECISION) nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego (mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup w przeprowadzonych analizach wstępnych), ponadto po stwierdzeniu przez badacza progresji następowało odślepienie przypisanego leczenia i chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać sorafenib, co dodatkowo zaburza ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących ten wpływ – pomimo korekcji, z uwagi na dużą liczbę chorych poddanych cross-over (71%) oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby, ocena OS może nie być na tyle wiarygodna, by na jej podstawie móc wnioskować o skuteczności sorafenibu;*
- ✓ *w badaniu DECISION włączano pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, co obejmowało chorych z wysoko zróżnicowanym nowotworem (brodawkowatym, pęcherzykowym, w tym z komórek Hurthle'a), a także z rakiem nisko zróżnicowanym (włączono omyłkowo także pojedyncze przypadki chorych z innymi typami raka, nie spełniającymi kryteriów włączenia). Ujęcie w wynikach populacji z rakiem nisko zróżnicowanym obejmuje szerszą populację niż program lekowy, wyniki dotyczące tej podgrupy w zakresie PFS były gorsze niż w przypadku raków wysoko zróżnicowanych (brodawkowatych lub z komórek*

Hurthle'a), ogólne wyniki z badania należy zatem traktować jako konserwatywne w odniesieniu do populacji docelowej programu lekowego;

- ✓ w badaniach bez grupy kontrolnej włączano niewielkie populacje chorych, liczące od 8 pacjentów w próbie Pitoia 2014 do 56 pacjentów w badaniu Kloos 2009, co mogło utrudniać wykazanie rzeczywistego efektu klinicznego sorafenibu; dodatkowo w badaniach Ahmed 2011, Kloos 2009 i Gupta-Abramson 2008 oceniano mieszane populacje pacjentów z różnymi typami TC, dlatego w odniesieniu do DTC próby te liczyły jeszcze mniej chorych, dodatkowo oceny przeżycia całkowitego oraz PFS nie były w tych badaniach pierwszorzędowymi punktami końcowymi (głównie oceniano w nich odpowiedź na leczenie), co dodatkowo ogranicza interpretację ich wyników;
- ✓ w badaniach włączających mieszaną populację (Ahmed 2011, Kloos 2009 i Gupta-Abramson 2008) wyjściowe charakterystyki przedstawiano ogółem dla ocenianych chorych; nie prezentowano takich danych osobno dla pacjentów z DTC, co może stanowić ograniczenie w szczególności w przypadku interpretacji wyników badania Ahmed 2011, w którym chorzy z DTC stanowili 56% populacji (91% i 93% odpowiednio w dwóch pozostałych próbach);
- ✓ w próbie Ahmed 2011 włączono 19 pacjentów z DTC i przeciwwskazaniami do terapii RAI, z czego 17 (89%) miało oporność na takie leczenie, a u pozostałych 2 (11%) występowały inne przeciwwskazania; ponadto w przypadku badań Kloos 2009 i Gupta-Abramson 2008 dane o odsetku pacjentów z opornością na leczenie Ral podawano dla populacji ogółem (z DTC, MTC i niskozróżnicowanym/anaplastycznym TC); stąd nie wiadomo dokładnie ilu pacjentów w podgrupie DTC miało oporność na terapię Ral;
- ✓ w próbie Kloos 2009 wyjściowo 19 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a w przypadku 4 (7%) status choroby nie był znany; zatem 23 (41%) pacjentów ocenianych w tej próbie nie spełniało kryterium progresywnego DTC;
- ✓ autorzy badania Kloos 2009 wyniki oceny skuteczności przedstawiali z podziałem na cztery podgrupy; w ocenie dychotomicznych punktów końcowych możliwe było przedstawienie danych łącznie dla trzech podgrup, w wyniku czego wyróżniono jedną grupę pacjentów z DTC; natomiast nie było możliwe połączenie danych w przypadku analizy PFS i OS, dlatego dane dotyczące tych punktów końcowych przedstawiono za autorami badania; należy jednak pamiętać, że ocena tych punktów końcowych dotyczyła mało licznych podgrupach pacjentów, co mogło wpłynąć na wykazanie efektu klinicznego sorafenibu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach przedłożonego przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył badania, w których bezpośrednio porównywano wnioskowaną technologię (sorafenib) z placebo (+ BSC) oraz badania kohortowe bez grupy kontrolnej dla wnioskowanej technologii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, odpornego na leczenie jodem. Wnioskodawca przedstawił syntezę ilościową wyników badań bez grupy kontrolnej – można przypuszczać, że powodem tego była heterogeniczność włączonych badań.

Synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, nie stwierdzono błędów podczas obliczeń lub ekstrakcji danych.

Badanie DECISION nie posiada jeszcze pełnotekstowej publikacji w zakresie wyników dot. jakości życia oraz aktualizacji przeżycia całkowitego, przytoczone wyniki pochodzą z abstraktów konferencyjnych.

Z powodu wysokiego stopnia *cross-over* pacjentów grupy PLC trudno jest wnioskować czy zaobserwowana poprawa PFS przełoży się na wzrost OS. W przeciwieństwie do innych nowotworów, nie ma opublikowanych badań dot. przerzutowego raka tarczycy potwierdzających, że dana zmiana PFS przekładać się będzie wiarygodnie na dłuższe przeżycie pacjenta. Ponadto 150 pacjentów w grupie placebo otrzymało sorafenib po progresji choroby (lub po zakończeniu fazy zrandomizowanej), według decyzji lekarza, co może prowadzić do błędu selekcji (*bias*). Zatem szacowanie całkowitego czasu przeżycia (OS) może być mylące.

W celu skorygowania OS o efekt *cross-over* przejścia pacjentów z placebo na sorafenib po osiągnięciu progresji choroby (doniesienie Brose 2014a) użyto dwóch metod statystycznych: RPSFT oraz IPE. Wyniki uzyskane dwoma metodami różniły się, wynik otrzymany metodą IPE nie jest istotny statystycznie, zaś RPSFT jest. Wnioskodawca uznał, że pierwsza metoda RPSFT zapewni bardziej wiarygodne oszacowanie OS niż metoda IPE, ponieważ to metoda zalecana przez autorów badania (Brose 2014a). Warto zauważyć, że wyniki powinno się interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu DECISION pozwalało możliwe było ciągle stosowanie sorafenibu, nawet po wystąpieniu progresji, w fazie badania *open-label*. Dlatego OS może okazać się niższe w klinicznej praktyce, ponieważ kryterium

wyłączenia z PL jest właśnie progresja choroby. Analiza wnioskodawcy nie zawiera informacji o możliwości przeszacowania OS.

Kwestia rozpoznania progresji choroby metodą RECIST w badaniu DECISION budzi zastrzeżenia, w klinice praktycznej poziom tyreoglobuliny może być stosowany do oceny progresji częściej niż wg kryteriów RECIST. Natomiast PL nie definiuje tego jednoznacznie, w wymienionych badaniach monitorujących leczenie wymieniane są: morfologia krwi, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny oraz inne badania, które nie zostały dokładnie sprecyzowane.

Wnioskodawca nieprzedstawił ograniczeń dot. jakości przeprowadzonej analizy klinicznej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu *p.o.* z brakiem efektywnego leczenia (placebo + BSC) w populacji pacjentów z progresywnym, przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na wcześniejsze leczenie radioaktywnym jodem na podstawie pierwotnego badania z randomizacją DECISION (publikacje Brose 2011 oraz Brose 2014) oraz 5 prospektywnych badań kohortowych (Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 z publikacją Schneider 2012), Kloos 2009 i Pitoia 2014. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Badanie RCT - DECISION

W badaniu DECISION I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane co 8 tygodni według kryteriów RECIST. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetek kontroli choroby (DCR), a także czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do progresji choroby (TTP). Wystąpienie progresji choroby lub odpowiedzi na leczenie było potwierdzane kolejnym badaniem w odstępie co najmniej 4 tygodni. Definicje tych punktów końcowych przedstawiono w tabeli powyżej.

Główną ocenę skuteczności przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie 16,2 (zakres: 0,03-33,2) miesiąca (publikacja Brose 2014). W przypadku OS wykonano drugą analizę po upływie 9 miesięcy (doniesienie Brose 2014a).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności sorafenib vs placebo; badanie DECISION

Punkt końcowy	Ocena	Sorafenib N= 207	Placebo N= 210	HR (95% CI)	p	
PFS mediana [mies]	Niezależna komisja	10,8	5,8	0,59 (0,45; 0,76)	p<0,0001	
	Badacze	10,8	5,4	0,49 (0,39; 0,61)	p< 0,001	
TTP mediana (95% CI) [mies]	Niezależna komisja	11,1 (9,3; 14,8)	5,7 (5,3;7,8)	0,56 (0,43; 0,72)	p<0,0001	
OS mediana [mies]	Brose 2014	Analiza główna	NR	NR	0,80 (0,54; 1,19)	p= 0,14 [^]
		Analiza główna z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda RPSFT*	NR	NR	0,61 (0,40; 0,94)	IS
		Analiza główna z korektą <i>cross-over</i> , metoda IPE**	NR	NR	0,70 (0,47; 1,04)	NS
	Brose 2014a	Analiza uaktualniona	NR	NR	0,88 (0,633;1,236)	p=0,2359
		Analiza uaktualniona z korektą pod względem <i>cross-over</i> , metoda RPSFT*	NR	NR	0,69 (0,49; 0,99)	IS
		Analiza uaktualniona z korektą <i>cross-over</i> , metoda IPE**	NR	NR	0,79 (0,56; 1,11)	NS

[^] wartość dla testu jednostronnego; NR – nie osiągnięto; * metoda RPSFT (ang. Rank Preserving Structural Failure Time) wykorzystuje tzw. modele z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, ang. Accelerated Failure Time Models), które zakładają . Metoda ta polega na podziale obserwowanego czasu przeżycia na dwa rozłączne okresy – chory na leczeniu kontrolnym oraz eksperymentalnym. Następnie dla pacjentów z grupy kontrolnej obliczany jest hipotetyczny czas wystąpienia zdarzenia w sytuacji gdyby nie występowało przechodzenie na leczenie eksperymentalne. Metoda RPSFT symuluje hipotetyczne ramię kontrolne, w którym nie występuje obserwowane w badaniu zjawisko przechodzenia na terapię eksperymentalną. W modelu RPSFT czas spędzony przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po przejściu z leczenia kontrolnego) jest odpowiednio „przyspieszony” o stały czynnik (AF). Modele ATF

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

zakładają, że zmienne towarzyszące (np. rodzaj leczenia) zmieniają przewidywany czas wystąpienia zdarzenia o stałą częstość, zwaną współczynnikiem przyspieszenia (AF, ang. *Acceleration Factor*), czyli wielkość o którą oczekiwany czas przeżycia jest zwiększany wskutek zastosowania interwencji. Zaletą metod opartych na AFT jest zachowanie randomizacji pomiędzy grupami oraz poziom istotności testu na efekt interwencji w analizie RPSFT jest taki sam jak w analizie ITT;

** metoda IPE (ang. *Iterative Parameter Estimation*) rozszerzenie metody RPSFT, polega na dopasowaniu parametrycznego modelu przeżycia (z klasy modeli AFT – np. Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, gamma) do oryginalnych danych OS z populacji ITT i obliczeniu współczynnika przyspieszenia za pomocą algorytmu iteracyjnego (IPE). Pozostałe założenia modelu oraz kolejne kroki postępowania celem obliczenia skorygowanego HR są analogiczne jak w opisanej metodzie RPSFT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 msc vs 5,8 msc; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano w przypadku dodatkowej oceny wykonanej przez lekarzy prowadzących badanie.

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) była istotnie statystycznie dłuższa na korzyść sorafenibu (HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; $p < 0,0001$).

Natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) nie została osiągnięta w trzech analizach przeżycia wykonanych przez autorów badania tj. bez lub z dopasowaniem *cross-over* 150 pacjentów (w przypadku analizy uaktualnionej 6 chorych więcej) przechodzących z placebo na sorafenib po wystąpieniu progresji choroby. Zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ *cross-over*: RPSFT oraz IPE. Metoda RPSFT wykazała istotne statystycznie większe przeżycie całkowite na korzyść sorafenibu vs placebo (zarówno analiza główna oraz uaktualniona), w przypadku analizy metodą IPE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami dla analizy głównej (Brose 2014) jak i uaktualnionej (Brose 2014a, gdzie 75% chorych z grupy PLC przeszło na sorafenib). Autorzy badania podkreślają, że ocena OS nie została zakończona i wymaga dalszej obserwacji.

Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności sorafenib vs placebo, badanie DECISION

Punkt końcowy	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	p
	sorafenib	placebo			
ORR	24/196 [#] (12,2)	1/201 (0,5)	24,61 (4,31; 142,89)	9 (6; 14)*	$p < 0,0001$
DCR	106/196 (54,1)	68/201 (33,8)	1,60 (1,27; 2,02)	5 (4; 10)*	$p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych; # ocenę wykonano dla populacji, dla której dokonano wyjściowej oceny wielkości guza oraz co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji

W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR=CR+PR) oraz odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby (DCR=CR+PR+StD), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu vs placebo:

- ORR (12,2% vs 0,5%) prawdopodobieństwo jego wystąpienia było 24-krotnie wyższe dla sorafenibu (RB= 24,61; 95% CI: 4,31; 142,89; $p < 0,0001$), NNT= 9 (95% CI: 6; 14). W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej;
- Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych z częściową odpowiedzią (CR) na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6).
- DCR (54% SOR vs 34% PLC); prawdopodobieństwo jego wystąpienia było ponad 1,5-krotnie wyższe dla sorafenibu (RB= 1,60; 95% CI: 1,27; 2,02; $p < 0,0001$), NNT= 5 (95% CI: 4; 10).

Tabela 16. Ocena jakości życia chorych, badanie DECISION

Kwestionariusz	Sorafenib		Placebo		Różnica (95% CI)	p
	Średnia pkt. (SD) baseline	Średnia pkt. (SD) w.k.	Średnia pkt. (SD) baseline	Średnia pkt. (SD) w.k.		
FACT-G	81 (15)	bd ^	82 (14)	bd	-3,45	$p = 0,0006$
EQ-5D	bd	bd	bd	bd	-0,07	$p < 0,0001$
EQ-5D VAS	bd	bd	bd	bd	-6,75	$p < 0,0001$

^ najniższy średni wynik wyniósł 76 (SD: 15) punktów i został odnotowany w 1. dniu 2. cyklu oceny QoL; autorzy zaznaczyli, że mogło to mieć związek z działaniami niepożądanymi występującymi u chorych otrzymujących sorafenib; w grupie placebo w tym samym punkcie czasowym średni wynik był zbliżony do wyjściowego; w obu grupach średnie wyniki kwestionariusza FACT-G nie ulegały zmianom.

W badaniu DECISION oceniano również jakość życia (doniesienie konferencyjne Schlumberg 2013) poprzez samodzielne odpowiedzi pacjenta na zawarte w kwestionariuszach pytania, na początku oraz pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu. Odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%. Pacjenci leczeni sorafenibem mieli podobny trend w kierunku mniejszych wartości wyników dla wszystkich kwestionariuszy w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Były to istotne statystycznie różnice na

niekorzyść sorafenibu, jednak według autorów doniesienia, wpływ na efekt leczenia sorafenibem był niewielki. Przykładowo dla kwestionariusza FACT-G, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź. Dlatego wynik w tym przedziale (-3,45) wskazuje na wykrywalny wpływ terapii sorafenibem na obniżenie HRqOL chorych w kontekście występowania zdarzeń niepożądanych, choć może sugerować o braku jego istotności klinicznej. W grupie placebo w całym okresie wyniki pozostawały zbliżone do wyjściowych.

Badania bez grupy kontrolnej

Dodatkowo, w celu poszerzenia analizy skuteczności klinicznej w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań kohortowych dotyczących wnioskowanej populacji ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, w tym PTC, FTC oraz HTC, łącznie N= 138 chorych). Należy podkreślić, że oporność na leczenie RAI nie dotyczyła 100% pacjentów. Pozostali chorzy mieli przeciwwskazania do takiego leczenia z powodu obniżonej jodochwytności w badaniu diagnostycznym lub nie otrzymali terapii RAI z innych przyczyn, dlatego populacje włączonych badań nie spełniają do końca kryteriów populacji docelowej określonej w programie lekowym.

Tabela 17 Odpowiedź obiektywna na leczenie wg kryteriów RECIST u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	Okres leczenia [msc]		N	punkt końcowy n (%)							
				ORR	CR	PR	StD	PD	NA	CB ¹	DCR
Ahmed 2011	6		19*	3 (16)*	0 (0,0)	3 (16)* ^{\$}	13 (68)* ^{\$}	0 (0,0)	bd	16 (84)*	bd
	12		bd	bd (18)	0 (0,0)	bd (18)	bd	bd	bd	bd	bd
Gupta-Abramson 2008	≥ 4	Ogólnie ^{\$\$}	30	7 (23)*	0 (0,0)	7 (23) (10; 42% ^{\$})	16 (53) ^{\$\$} (34;72%)	2 (3) ^{\$\$}	5 (17)*	23 (77)	bd
		DTC ^{\$\$}	27	7 (26)*	0 (0,0)	7 (26)*	15 (56%)*	0 (0,0)	5 (19)*	22 (81)*	bd
Hoftijzer 2009	6	ogólnie	32	8 (25)*	0 (0,0)	8 (25)*	11 (34)	7 (22)	6 (19)*	19 (59)	bd
		z BM	14	3 (21)*	0 (0,0)	3 (21)*	4 (29)*	7 (50)*	bd	7 (50)*	bd
		brak BM	18*	5 (28)*	0 (0,0)	5 (28)*	7 (39)*	0 (0,0)	bd	12 (67)*	bd
	15 (0,1-39)	per protocol	26	8 (31)* [^]	0 (0,0)	8 (31) ^{^^}	3 (12) ^{^^^}	15 (58)	5 (16)*	11 (42)* ^{&}	7 (27) ^{&&}
Kloos 2009	bd		52*	6 (12)	0 (0,0)	6 (12)* [#]	34 (65) ^{###}	6 (12)*	bd	40 (77)*	bd
Pitoia 2014	12 (6 - 16)		8	1 (12,5)*	0 (0,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25)	bd	6 (75)*	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych; 1 korzyść kliniczna (ang. clinical benefit) zdefiniowana jako suma PR i StD;

\$ dane odczytano z wykresu; \$\$ ocenę wykonywano 4 miesiące po rozpoczęciu leczenia u ostatniego włączonego pacjenta;

§ 95% przedział ufności; §§ z wykresu w przedstawionego w publikacji odczytano, że 1 przypadek StD odnotowano u pacjenta z MTC, a oba przypadki progresji u pacjentów z ATC; ^ mediana (zakres) czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiła 29,6 (3-33) miesiąca; ^^ wszystkie przypadki PR wystąpiły w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia; ^^ mediana (zakres) czasu utrzymywania się StD wynosiła 26,5 (3-38) miesiąca; & PR i StD utrzymujące się przez ≥ 6 miesięcy; zgodnie z informacjami z głównej publikacji badania (Hoftijzer 2009) przyjęto, że były to dane dotyczące korzyści klinicznej; && nie podano bezpośrednio definicji kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate);

PR odnotowano wyłącznie u chorych z PTC (n = 41); mediana (zakres) czasu do wystąpienia PR u chorych nieleczonych chemioterapią n = 33): 12 (2-12) mies., u chorych leczonych chemioterapią (n = 8): 20 (bd.) mies.; mediana (zakres) czasu trwania PR odpowiednio: 9 (6-14) mies. i 6 (bd.) mies; ### u 29 (56%) chorych StD utrzymywała się przez ≥ 6 miesięcy; BM - przerzuty w kościach (ang. bone metastases); NA – odsetek pacjentów, u których niemożliwa była ocena odpowiedzi (ang. not available).

W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano, że:

- w żadnym badaniu nie wystąpiła odpowiedź całkowita,
- częstość występowania ORR wynosiła od 12% (Kloos 2009) do 31% (Gupta-Abramson 2008) i składały się na nią wyłącznie przypadki częściowej odpowiedzi (PR),
- najczęściej występującą odpowiedzią była choroba stabilna (StD), występująca u 34-68% leczonych sorafenibem,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiła korzyść klinicznej (CB), stanowiącej sumę PR i StD, wyniósł od 42% (Hoftijzer 2009; w 6 msc) do 84% (Ahmed 2011; w 6 msc),
- progresja choroby wystąpiła u 12-25% pacjentów, dla 2 badań Ahmed 2011 (po 6 miesiącach leczenia) i Gupta-Abramson 2008 (≥ 4 miesiącach) nie odnotowano takiego zdarzenia u chorych z DTC,

- kontrolę choroby (DCR) raportowano w jednym badaniu (*Hoftijzer 2009*), odpowiednio u 27% pacjentów (uaktualniona analiza - *per protocol*),
- u 16-19% pacjentów nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie sorafenibem,
- w badaniu *Hoftijzer 2009* częstość występowania StD w uaktualnionej analizie (*per protocol*) była mniejsza niż w analizie wstępnej (12% vs 34%) a progresja choroby większa (58% vs 22%). Natomiast nie zaobserwowano zmian w ocenie częściowej odpowiedzi (PR u 8. chorych) w przypadku obu analiz,
- częstość występowania progresji choroby ($p= 0,005$) jest istotnie wyższa, natomiast częstość występowania korzyści klinicznej mniejsza u pacjentów z przerzutami w kościach (BM) w porównaniu do chorych bez takich przerzutów po pierwszych 6 msc leczenia (*Hoftijzer 2009*).

Tabela 18 Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie		Mediana okresu obserwacji [msc]	N	Mediana [msc]	12-msc [%]	24-msc [%]
PFS (95% CI)						
Ahmed 2011		19 (bd)	19	nie osiągnięto	68 (bd)	62 (bd)
Gupta-Abramson 2008		bd	27	21,0* (bd)	bd	bd
Hoftijzer 2009	<i>per protocol</i>	15,8 (7 - 20)* - wstępna analiza	32	14,5 (11,8; 17)*	bd	bd
	z BM		14	11,8 (8; 15,5)*	bd	bd
	brak BM		18*	17,3(14,5; 20)*	bd	bd
	<i>per protocol</i>	25 (3,5-39) - uaktualniona analiza	26	18 (7; 29)	bd	bd
	z BM		bd	12^	bd	bd
	brak BM		bd	20 (13; 27)	bd	bd
Kloos 2009	PTC nieleczeni Ch	bd	33	16 (8; 27,5)	59 (40; 78)	bd
	PTC leczeni Ch		8	10 (4; 28)	47 (10; 83)	bd
	FTC lub HTC		11	4,5 (2; 16)	30 (5; 55)	bd
OS (95% CI)						
Ahmed 2011		19 (bd)	19	nie osiągnięto	79 (bd)	72 (bd)
Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)	<i>per protocol</i>	25 (3,5-39) - uaktualniona analiza	26	34,5 (19; 50)	bd	bd
	z BM		bd	23 (20; 26)	bd	bd
	brak BM		bd	nie osiągnięto	bd	bd
Kloos 2009	PTC nieleczeni Ch	bd	33	23 (18; 34)	87 (75; 99)	bd
	PTC leczeni Ch		8	37,5 (4; 42,5)	63 (29; 96)	bd
	FTC lub HTC		11	24,2 (11; 37,5)	64 (38; 90)	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych; BM - przerzuty w kościach (ang. *bone metastases*) * obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ w momencie analizy nie było możliwe oszacowanie 95% przedziału ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; autorzy zaznaczyli, że badanie nie było zaprojektowane w celu oszacowania PFS.

W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano, że:

- mediana PFS wyniosła od 14,5-18,0 miesięcy (*Hoftijzer 2009*, w zależności od analizy) do 21,0 miesięcy (*Gupta-Abramson 2008*),
- najkrótszą medianą PFS (4,5 miesiąca) odznaczali się chorzy z HTC lub FTC (*Kloos 2009*),
- mediana PFS w podgrupie chorych z PTC otrzymujących sorafenib niepoddanych chemioterapii vs pacjenci z PTC po zastosowaniu chemioterapii wyniosła 16 vs 10 miesięcy (*Kloos 2009*),
- istotnie niższą medianę PFS ($p= 0,046$) u pacjentów z przerzutami w kościach niż u chorych bez zmian w kościach, odpowiednio 11,8 vs 17,3 miesiąca (*Hoftijzer 2009*, wstępna analiza) oraz 12 vs 20 miesięcy (uaktualniona analiza),
- w badaniu *Ahmed 2011* okres obserwacji był zbyt krótki do oszacowania mediany PFS oraz przeżycia całkowitego (OS).

Ponadto dla przeżycia całkowitego wykazano, że:

- najdłuższą medianę OS (37,5 miesiąca) odnotowano u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią, natomiast w pozostałych dwóch podgrupach (PTC niepoddanych chemioterapii, FTC oraz HTC) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23- 24 miesiąca (Kloos 2009),
- w badaniu *Schneider 2012* mediana przeżycia całkowitego wyniosła 34,5 miesiąca. Dodatkowo w badaniu tym zaobserwowano gorsze przeżycie całkowite pacjentów z przerzutami w kościach (23 msc), u pacjentów bez zmian BM nie było możliwe oszacowanie mediany OS,
- odsetek 12-miesięcznego przeżycia wyniósł 79% (Ahmed 2011) oraz 63-87% w zależności od typu DTC (Kloos 2009) a odsetek 24-miesięcznego przeżycia wyniósł 72% chorych (Ahmed 2011).

Tabela 19 Zmiana stężenia Tg* w trakcie leczenia w badaniach Hoftijzer 2009 i Pitoia 2014

Badanie/ populacja		Okres leczenia [msc]	N	Mediana (zakres) stężenia Tg [ug/l]		Mediana (zakres) zmiany
				wyjściowa	końcowa	
Pitoia 2014	DTC	śr (zakres) 12 (6-16)	8	77 (4,4 – 8 570)	46 (0,9 – 19 500) (n= 22)	Średnia zmiana procentowa (SD): -50 (23)
Hoftijzer 2009 (Schneider 2012, Hoft jzer 2009)	ogólnie	6	32	-	-	- 16 (- 2 746 – 17 836)
	CR	mediana (zakres) 15 (0,1-39)	0	50 (4,5 – 3 126)	19 (0,9 – 1 894)	- 24 (- 2 746 – 2,6)
	PR		8	41 (2 – 1 817)	94 (14 – 4 140)	19 (- 2 749 – 17 836)
	StD		3	382 (26,5 – 8 570)	373 (38 – 89 400)	- 16 (- 60,8 – 3 724)
	PD		15	bd	bd	49 (- 5 320 – 87 736)

* w każdym z tych badań odpowiedź biochemiczna była inaczej zdefiniowana (patrz tabela z definicjami PK, 3.3.1.)

W analizie wnioskodawcy rozpatrywano także odpowiedź biochemiczną na leczenie, którą oceniano jako zmiany stężenia Tg w surowicy:

- w badaniu *Hoftijzer 2009* odnotowano zmniejszenie wartości Tg o medianie -16 (-2 746 do 17 836) µg/l w porównaniu z wartościami początkowymi po 6 msc leczenia sorafenibem. Autorzy podali dodatkowo, że zmiany stężenia Tg odzwierciedlały odpowiedź radiologiczną na leczenie – u pacjentów z PR obserwowano redukcję, a u chorych z StD i PD zwiększenie stężenia analizowanego markera nowotworowego,
- w próbie *Pitoia 2014* wyjściowe stężenie Tg uległo redukcji średnio o 50%,
- odnotowano u 55% (Kloos 2009) oraz u 95% pacjentów (Gupta-Abramson 2008) odpowiedź biochemiczną na leczenie sorafenibem,

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji gdyż obecnie nie ma w Polsce refundowanego komparatora w danym wskazaniu.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nexavar, najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były:

- ✓ zawał serca / niedokrwienie,
- ✓ perforacja przewodu pokarmowego,
- ✓ zapalenie wątroby wywołane przez lek,
- ✓ krwawienie,
- ✓ nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy.

Natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi były:

- ✓ biegunka,
- ✓ zmęczenie
- ✓ wysypka,
- ✓ łysienie,

✓ zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem), biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, nadciśnienie tętnicze, łysienie, suchość skóry, wysypka, zespół ręka-stopa, rumień, świąd, zmęczenie, ból mięśniowy, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka oraz zmniejszenie masy ciała czy też wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia co do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z DTC, dotyczących głównie hipokalcemii, którą zgłaszano u 35,7% pacjentów leczonych sorafenibem vs 11,0% pacjentów przyjmujących placebo. Większość zgłaszanych przypadków hipokalcemii była nasiloną w małym stopniu. Hipokalcemia stopnia 3. wg CTCAE wystąpiła u 6,8% SOR vs 1,9% PLC, a hipokalcemia stopnia 4. wg CTCAE wystąpiła u 3,4% SOR vs 1,0% PLC.

Informacje na temat bezpieczeństwa sorafenibu u chorych z DTC przedstawiono głównie na podstawie badania DECISION. Zarówno poważne działania niepożądane, jak i pozostałe, istotnie statystycznie częściej występowały w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib vs placebo.

Tabela 20 Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgony; badanie DECISION

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	NNH (95% CI)	P	
	sorafenib	placebo				
AEs ogółem	204/207 (98,6)	183/209 (87,6)	1,13 (1,07; 1,20)	10 (7; 16)	-	
Ciężkie AEs	Ogółem	77/207 (37,2)	55/209 (26,3)	1,41 (1,06; 1,89)	10 (6; 52)	-
	Inny nowotwór	9/207 (4,3)	4/209 (1,9)	2,27 (0,75; 6,87)	-	NS
	Duszność	7/207 (3,4)	6/209 (2,9)	1,18 (0,42; 3,29)	-	NS
	Płyn w jamie opłucnej	6/207 (2,9)	4/209 (1,9)	1,51 (0,47; 4,94)	-	NS
Wstrzymanie leczenia z powodu AEs	137/207 (66,2)	54/209 (25,8)	2,56 (2,01; 3,31)	3 (3; 4)	-	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	39/207 (18,8)	8/209 (3,8)	4,92 (2,41; 10,16)	7 (5; 11)	-	
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	133/207 (64,3)	19/209 (9,1)	7,07 (4,61; 11,02)	2 (2; 3)	-	
Zgon (pojawiający się podczas leczenia, ang. treatment-emergent)	12/207 (5,8)	6/209 (2,9)	2,02 (0,80; 5,12)	10 (6; 52)	NS	

* obliczono na podstawie dostępnych danych; NS nieistotne statystycznie.

W badaniu DECISION wykazano, iż w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo istotnie częściej występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20),
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89),
- wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 2,56 (95% CI: 2,01; 3,31),
- zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16),
- zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 7,07 (95% CI: 4,61; 11,02).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania SOR vs PLC odnośnie częstości wystąpienia:

- zgonów: 12 przypadków w grupie sorafenibu (w tym 7 z powodu choroby nowotworowej, 3 przypadki zgonu w wyniku zapalenia płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zawału serca a dla 2 nie ustalono przyczyny) vs 6 przypadków w grupie placebo. W obu grupach leczenia po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem (zawał serca w grupie sorafenibu oraz krwiaka podtwardówkowego w grupie placebo),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz płyn w jamie opłucnej.

Tabela 21 Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone zdarzenia niepożądane ogółem; badanie DECISION

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	sorafenib	placebo		
Zespół ręka-stopa	158 /207 (76,3)	20/209 (9,6)	7,98 (5,29; 12,23)	2 (2; 2)

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Biegunka	142/207 (68,6)	32/209 (15,3)	4,48 (3,25; 6,28)	2 (2; 3)
Łysienie	139/207 (67,1)	16/209 (7,7)	8,77 (5,50; 14,21)	2 (2; 2)
Wysypka lub złuszczenie skóry	104/207 (50,2)	24/209 (11,5)	4,38 (2,96; 6,55)	3 (3; 4)
Zmęczenie	103/207 (49,8)	53/209 (25,4)	1,96 (1,51; 2,58)	5 (4; 7)
Utrata masy ciała	97/207 (46,9)	29/209 (13,9)	3,38 (2,36; 4,89)	4 (3; 5)
Nadciśnienie tętnicze	84/207 (40,6)	26/209 (12,4)	3,26 (2,22; 4,86)	4 (3; 6)
Zmniejszenie łaknienia	66/207 (31,9)	10/209 (4,8)	6,66 (3,59; 12,54)	4 (3; 5)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/207 (23,2)	7/209 (3,3)	6,92 (3,29; 14,75)	6 (4; 8)
Świąd	44/207 (21,3)	22/209 (10,5)	2,02 (1,27; 3,24)	10 (6; 27)
Nudności	43/207 (20,8)	24/209 (11,5)	1,81 (1,15; 2,87)	11 (7; 45)
Ból głowy	37/207 (17,9)	15/209 (7,2)	2,49 (1,43; 4,38)	10 (6; 23)
Kaszel	32/207 (15,5)	32/209 (15,3)	1,01 (0,65; 1,58)	NS
Zaparcia	31/207 (15,0)	17/209 (8,1)	1,84 (1,06; 3,21)	15 (8; 141)
Duszność	30/207 (14,5)	28/209 (13,4)	1,08 (0,67; 1,74)	NS
Neuropatia czuciowa	30/207 (14,5)	13/209 (6,2)	2,33 (1,27; 4,31)	13 (7; 41)
Ból brzucha inaczej nieokreślony	29/207 (14,0)	8/209 (3,8)	3,66 (1,75; 7,71)	10 (7; 21)
Ból kończyn	28/207 (13,5)	18/209 (8,6)	1,57 (0,91; 2,74)	NS
Inne zdarzenia dermatologiczne	27/207 (13,0)	5/209 (2,4)	5,45 (2,23; 13,52)	10 (7; 18)
Zmiana głosu	25/207 (12,1)	6/209 (2,9)	4,21 (1,82; 9,83)	11 (7; 23)
Gorączka	23/207 (11,1)	10/209 (4,8)	2,32 (1,15; 4,70)	16 (9; 85)
Wymioty	23/207 (11,1)	12/209 (5,7)	1,94 (1,00; 3,75)	19 (10; 3425)
Ból pleców	22/207 (10,6)	22/209 (10,5)	1,01 (0,58; 1,75)	NS
Ból (niesprecyzowany inaczej)	22/207 (10,6)	16/209 (7,7)	1,39 (0,76; 2,55)	NS
Ból gardła oraz krtani	21/207 (10,1)	8/209 (3,8)	2,65 (1,23; 5,75)	16 (9; 67)
Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych	74/207 (35,7)	35/209 (16,7)	2,13 (1,51; 3,05)	6 (4; 10)
Wzrost stężenia TSH w surowicy	69/207 (33,3)	28/209 (13,4)	2,49 (1,69; 3,70)	6 (4; 9)
Hipokalcemia	39/207 (18,8)	10/209 (4,8)	3,94 (2,06; 7,62)	8 (5; 13)
Wzrost aktywności ALT	26/207 (12,6)	9/209 (4,3)	2,92 (1,43; 6,00)	13 (8; 33)
Wzrost aktywności AST	23/207 (11,1)	5/209 (2,4)	4,64 (1,87; 11,65)	12 (8; 25)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; NS nieistotne statystycznie

Większość przedstawionych w powyższej tabeli zdarzeń niepożądanych występowała istotnie statystycznie częściej dla sorafenibu w porównaniu do placebo (wyj. NS: kaszel, duszność, ból kończyn, ból pleców lub ból niesprecyzowany). Najczęstsze działania niepożądane (> 40%) obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stop, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Ponadto zespół ręka-stop był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu (55 chorych; 26,6%), redukcji jego dawki (70 chorych; 33,8%) oraz całkowitego wycofania leczenia (11 chorych; 5,3%).

Tabela 22 Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badanie DECISION

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	NNH (95% CI)
	sorafenib	placebo		
Zespół ręka-stop	42/207 (20,3)	0/209 (0,0)	85,82 (9,04; 828,08)	5 (4; 7)
Biegunka	12/207 (5,8)*	2/209 (1,0)	6,06 (1,54; 24,01)	21 (12; 63)
Wysypka lub złuszczenie skóry	10/207 (4,8)	0/209 (0,0)	21,20 (2,16; 210,47)	21 (12; 38)
Zmęczenie	12/207 (5,8)*	3/209 (1,4)	4,04 (1,25; 13,19)	23 (12; 114)
Utrata masy ciała	12/207 (5,8)	2/209 (1,0)	6,06 (1,54; 24,01)	21 (12; 63)
Nadciśnienie tętnicze	20/207 (9,7)	5/209 (2,4)	4,04 (1,61; 10,25)	14 (9; 35)

Zmniejszenie łaknienia	5/207 (2,4)	0/209 (0,0)	11,11 (1,09; 113,97)	42 (19; 172)
Hipokalcemia	19/207 (9,2)*	3/209 (1,4)*	6,39 (2,06; 20,06)	13 (8; 27)
Wzrost aktywności ALT	6/207 (2,9)*	0/209 (0,0)	13,13 (1,31; 133,27)	35 (17; 95)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2/207 (1,0)*	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Świąd	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Zaparcia	0/207 (0,0)	1/209 (0,5)	0,34 (0,03; 4,07)	NS
Duszność	10/207 (4,8)	6/209 (2,9)*	1,68 (0,65; 4,39)	NS
Neuropatia czuciowa	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Ból brzucha (nie sprecyzowany inaczej)	3/207 (1,4)	1/209 (0,5)	3,03 (0,44; 21,06)	NS
Ból kończyn	1/207 (0,5)	1/209 (0,5)	1,01 (0,11; 9,63)	NS
Inne zdarzenia dermatologiczne	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Zmiana głosu	1/207 (0,5)	0/209 (0,0)	3,03 (0,25; 36,76)	NS
Gorączka	3/207 (1,4)*	0/209 (0,0)	7,07 (0,67; 75,37)	NS
Wymioty	1/207 (0,5)	0/209 (0,0)	3,03 (0,25; 36,76)	NS
Ból pleców	2/207 (1,0)	3/209 (1,4)*	0,67 (0,14; 3,34)	NS
Ból (nie sprecyzowany inaczej)	1/207 (0,5)	1/209 (0,5)	1,01 (0,11; 9,63)	NS
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Świąd	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS
Wzrost aktywności AST	2/207 (1,0)	0/209 (0,0)	5,05 (0,46; 56,06)	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych; NS nieistotnie statystycznie

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia, dla których odnotowano istotne różnice na niekorzyść chorych leczonych sorafenibem w porównaniu do placebo to: zespół ręka-stop, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT. Najczęściej raportowano zespół ręka-stop (20,3% SOR vs 0,0% PLC), RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dodatkowo, w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań kohortowych dotyczących chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornej na leczenie jodem otrzymujących ≥ 1 dawkę sorafenibu (łącznie N= 159 chorych), przy czym w badaniach Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008 i Kloos 2009 dane przedstawiono łącznie dla populacji z różnymi typami raka tarczycy, jednak większość (56-93%) stanowili chorzy z różnicowanym rakiem tarczycy (DTC). Typ histologiczny raka tarczycy nie stanowi poważnego ograniczenia dla analizy bezpieczeństwa.

Tabela 23 Liczba i odsetek chorych, u których przerwano leczenie lub była konieczna modyfikacja leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz odsetek liczby zgonów w badaniach bez grupy kontrolnej

Badanie	N	Zgony n/N (%)	Przerwanie leczenia z powodu AEs n/N (%)	Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs n/N (%)	Redukcja dawki leku z powodu AEs n/N (%)	Czas do redukcji dawki leku [msc]
Ahmed 2011	34	2/34 (6)	2 (6)*	28* (82)	27*/^ (79)	mediana: 0,5* średnia: 1,2*
Gupta-Abramson 2008	30	1/30 (3)	6 (20)	19 (63)^	14 (47)	bd
Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)	31	-	10 (32*)#	bd	18 (58)	bd
Kloos 2009	56	4/56 (7)	bd	bd	29* (52)	mediana: 1,5 -4,5 (zakres: 0,5-26) [§]
Pitoia 2014	8	-	1 (12,5%)* ^{§§}	bd.	4 (50,0%)*	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych; # w tym u 7 pacjentów przerwano leczenie z powodu AEs związanych z sorafenibem;

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

[^] dane dotyczą chorych, u których zmniejszono dawkę do 400 mg/dzień; spośród nich u 33% (9/27) konieczna była dalsza redukcja dawki leku do 400 mg co drugi dzień; ^{^^} leczenie przerywano najczęściej na okres od 1 dnia do 2 tygodni (poza jednym pacjentem, u którego konieczne było wstrzymanie leczenia na okres 3 tygodni z powodu bólu mięśniowo-szkieletowego); \$ chorzy z PTC z docelowej kohorty (n = 19): mediana 1,5 mies.; kohorta eksploracyjna (n = 37): chorzy z PTC (n = 22): mediana 4,5 mies.; chorzy z HTC lub FTC (n = 11): mediana: 1,7 mies.; dla 4 chorych dane na ten temat nie były dostępne; \$\$ leczenie przerwano po 9 miesiącach u pacjentki z niewydolnością serca prawdopodobnie związaną z sorafenibem; po 5 miesiącach od ostatniej dawki leku nastąpił u niej nagły zgon.

W badaniu *Ahmed 2011* odnotowano 2 (6%) zgony, a w badaniu *Gupta-Abramson 2009* 1 zgon pacjenta (3%) w trakcie leczenia sorafenibem z powodu niewydolności wątroby (nie stwierdzono związku zgonu z leczeniem). Natomiast w próbie *Kloos 2009* raportowano 4 (7%) zgony, których powodem była ostra białaczka szpikowa, zapalenie płuc na tle zakażenia grzybem *Aspergillus* oraz złamanie biodra spowodowanego wypadkiem. Ostatni przypadek zgonu (nagłego) odnotowano w 21. miesiącu badania (HFSR; związek zgonu z leczeniem był mało prawdopodobny).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs wyniósł ogólnie 12,5-32,0%, (w badaniu *Ahmed 2011* wynik był znacznie niższy: 6%). Modyfikację terapii w postaci czasowego wstrzymania podawania sorafenibu zastosowano u 63% (*Ahmed 2011*) i 82% chorych (*Gupta-Abramson 2008*). W poszczególnych badaniach mediana czasu do redukcji dawki sorafenibu wyniosła 0,5 msc (*Ahmed 2011*) lub 1,5 - 4,5 msc (*Kloos 2009*, w zależności od podgrupy). U 47-79% osób leczonych zastosowano redukcję dawki tego leku.

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w badaniach bez grupy kontrolnej

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów		Ahmed 2011	Gupta-Abramson 2008	Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)	Kloos 2009	Pitoia 2014
Działania niepożądane ogólnie						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	20 (58,8%)	19 (63%)*	bd	46 (82%)*	3 (38%*)
	Ból głowy	5 (14,7%)	2 (7%)	bd	9 (16%)*	bd
	Ból pleców	1 (2,9%)	bd	bd	6 (11%)*	bd
	Gorączka	2 (5,9%)	2 (7%)	bd	bd	bd
	Zapalenie błon śluzowych	9 (26,5%)	bd	15 (48%)	bd	1 (13%*)
	AEs występujące w 1 badaniu	uderzenia gorąca (n = 2; 5,9%), objawy grypopodobne (n = 2; 5,9%), przeziębienie (n = 3; 8,8%), ból gardła (n = 5; 14,7%), ból lub skurcze brzucha (n = 13; 38,2%)	zapalenie gardła (17%), zapalenie stawów (20%)	bd	ból w klatce piersiowej (n = 8*; 14%*), ból (n = 9*; 16%), ból w górnej części czaszki (n = 14*; 25%*), ból kończyn (n = 33*; 59%*), ból brzucha lub odbytu (n = 38* 68%*)	bd
	Zmęczenie	20 (58,8%)	19 (63%)*	bd	46 (82%)*	3 (38%*)
	Ból głowy	5 (14,7%)	2 (7%)	bd	9 (16%)*	bd
Badania diagnostyczne	Utrata masy ciała	10 (29,4%)	18 (60%)*	18 (58%)	46 (82%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	nieprawidłowa aktywność: lipazy (n = 6; 22,2%), nieprawidłowe wartości współczynnika INR (n = 7; 20,6%), nieprawidłowa aktywność: AST (n = 8; 23,5%), amylazy (n = 10; 29,4%) i ALT (n = 12; 35,3%)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zaburzenia łaknienia	10 (29,4%)	6 (20%)*	bd	32 (57%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	bd	hiperglikemia (7%)	hipofosfatemia (n = 11; 35%), hipokalcemia (n = 15; 48%)	bd	bd

Zaburzenia endokrynologiczne	AEs występujące w 1 badaniu	zwiększenie stężenia TSH (n = 4; 11,8%)	bd	niedoczynność tarczycy (n = 8; 26%), niedoczynność przytarczyc (n = 10; 32%)	bd	bd
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	26 (76,5%)	24 (80%)*	16 (52%)	42 (75%)*	3 (38%*)
	Wzdęcia	3 (8,8%)	bd	bd	39 (70%)*	bd.
	Nudności	9 (26,5%)	bd	3 (10%)	31 (55%)*	bd.
	Wymioty	6 (17,6%)	bd	bd	10 (18%)*	bd.
	Zaparcia	7 (20,6%)	2 (7%)	bd	bd	bd
	Zaburzenia połykania	3 (8,8%)	3 (10%)	bd	bd	bd
	Suchość w jamie ustnej	4 (11,8%)	5 (17%)	bd	3 (5%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	niestrawność (n = 4; 11,8%), zapalenie języka (n = 12; 35,3%)	nudności lub wymioty (n = 9; 30%), zapalenie jamy ustnej lub błon śluzowych (n = 14; 47%), niestrawność lub wzdęcia (n = 19; 63%)	bd	ból języka lub zębów (n = 8*; 14%*), zapalenie jamy ustnej (n = 9*; 16%*), zgaga (n = 22*; 39%*)	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół ręka-stopą	27 (79,4%)	28 (93%)*	22 (71%)	35 (63%)*	1 (13%*)
	Wysypka	bd	24 (80%)*	17 (55%)	44 (79%)*	1 (13%*)
	Łysienie	25 (73,5%)	13 (43%)	16 (52%)	44 (79%)*	1 (13%*)
	Świąd	bd	4 (13%)*	bd	43 (77%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	gęstnienie włosów (n = 2; 5,9%), kręcenie włosów (n = 3; 8,8%), zmiana koloru włosów (n = 6; 17,6%), zaburzenia dermatologiczne (inne niż zespół ręka-stopą) (n = 30; 88,2%)	bd	bd	rogowiak kolczystokomórkowy (n = 2*; 4%*), owrzodzenie skóry (n = 6*; 11%*), brązowe plamy skórne (n = 9*; 16%*), zmiany w obrębie paznokci (n = 33*; 59%*), suchość skóry (n = 47*; 84%*)	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	3 (8,8%)	bd	bd	20 (36%)*	bd
	Ból mięśni	4 (11,8%)	bd	bd	6 (11%)*	bd
	Ból stawów	8 (23,5%)	bd	bd.	40 (71%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	ból kości (n = 5; 14,7%)	ból mięśniowo-szkieletowy (n = 17; 57%)	bd	bd.	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszności	4 (11,8%)	bd	bd	8 (14%)*	bd
	Chrypka	2 (5,9%)	6 (20%)	bd	4 (7%)*	bd
	Kaszel	3 (8,8%)	bd	bd	1 (2%*)	bd

	AEs występujące w 1 badaniu	bd	nieżyt nosa lub zapalenie górnych dróg oddechowych (n = 6; 20%), duszności lub kaszel (n = 8; 27%)	bd	bd	bd
	Duszności	4 (11,8%)	bd	bd	8 (14%)*	bd
	Chrypka	2 (5,9%)	6 (20%)	bd	4 (7%)*	bd
	Kaszel	3 (8,8%)	bd	bd	1 (2%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	bd	nieżyt nosa lub zapalenie górnych dróg oddechowych (n = 6; 20%), duszności lub kaszel (n = 8; 27%)	bd	bd	bd
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze krwi	7 (20,6%)	13 (43%)*	13 (42%)	24 (43%)*	0 (0%)
	Krwioplucie	bd	3 (10%)	bd	4 (7%)*	bd
	Krwawienie z nosa	bd	1 (3%)	bd	2 (4%)*	bd
	Zaczerwienienie twarzy (facial erythema /flushing)	4 (11,8%)	bd	bd	18 (32%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	krwotok (n = 10; 29,4%)	bd	bd	niedrożność żyły siatkówki (n = 2*; 4%*)	bd
Zaburzenia serca	AEs występujące w 1 badaniu	tachykardia (n = 5; 14,7%)	zawał serca (n = 3; 10%)	bd	migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, palpacje (n = 3*; 5%*)	bd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	2 (5,9%)	bd	11 (35%)	bd	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	nieprawidłowe stężenie Hb, nieprawidłowa liczba neutrofilów (n = 6; 17,6%), płytek krwi (n = 8; 23,5%) i białych krwinek (n = 14; 41,2%)	bd	leukopenia (n = 7; 23%), trombocytopenia (n = 9; 29%)	bd	bd
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia	4 (11,8%)	bd	bd	12 (21%)*	bd
	Zawroty głowy	1 (2,9%)	bd	bd	7 (13%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	bd	neuropatia lub parestezja (n = 6; 20%)	bd	zaburzenia smaku (n = 12*; 21%*)	bd
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	1 (2,9%)	bd	bd	1 (2%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	bezsennność (n = 2; 5,9%), depresja (n = 6; 17,6%)	zaburzenia snu lub niepokój (n = 3*; 10%*), depresja lub zmiany nastrojów (n = 9; 30%)	bd	bd	bd

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	AEs występujące w 1 badaniu	nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 13; 38,2%)	zwiększone wartości testów wątrobowych (n = 4*; 13%*)	bd	bd	bd
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia	23 (67,6%)	bd	bd	3 (5%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	bd	bd	bd	ropień (n = 2*; 4%*)	bd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	AEs występujące w 1 badaniu	nieprawidłowe stężenie kreatyniny (n = 4; 11,8%)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia układu immunologicznego	AEs występujące w 1 badaniu	nadwrażliwość na lek (n = 4; 11,8%)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	AEs występujące w 1 badaniu	bd	bd	bd	zaburzenia miesiączki (n = 2*; 4%*)	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych; \$ dane dotyczą działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related adverse events*); \$\$ większość przedstawionych AEs miało 3. stopień ciężkości; odnotowano jedynie 2 AEs 4. stopnia: neutropenię (odwracalną) i wysięk osierdziowy.

We włączonych badaniach kohortowych obserwowano podobne zdarzenia niepożądane o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL. Głównymi działaniami niepożądanymi, występującymi u chorych otrzymujących sorafenib, były:

- ✓ zaburzenia skórne (raportowane w większości badań) i tkanki łącznej (przedstawione w 3 badaniach), w szczególności zespół ręka-stopa występujący u 13-93% chorych;
- ✓ wysypka (13-80%);
- ✓ łysienie (13-79%).

W badaniu *Gupta-Abramson 2008* zaznaczono, że raportowane zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem. Często obserwowano również suchość skóry u 83% chorych (*Kloos 2009*) lub zaburzenia ogólne w postaci zmęczenia występującego u 38-63% pacjentów, oraz utrata masy ciała (29,4-82%) i zaburzenia łąknienia (29,4-57%). Działania niepożądane z grupy zaburzeń żołądka i jelit były dużą grupą, w obrębie których biegunka występowała najczęściej (52-80%). Podobnie nadciśnienie tętnicze, będące częstym (20,6-43%) zaburzeniem naczyniowym występowało w większości badań (wyjątek *Pitoina 2014*, gdzie nie odnotowano takiego przypadku).

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia; badania bez grupy kontrolnej

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów		Ahmed 2011	Gupta-Abramson 2008	Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)	Kloos 2009	Pitoina 2014
Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	3 (8,8%)	1 (3%)	bd	9 (16%)*	bd
	Zapalenie błon śluzowych	3 (8,8%)	bd	3 (n = 3; 10%*)	bd	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	ból głowy, ból w nadbrzuszu, gorączka neutropeniczna (po: n = 1; 2,9%)	bd	bd	ból pleców, ból (n = 2; 4%), ból w klatce piersiowej (n = 4; 7%*); ból w górnej części czaszki, omdlenie (n = 1; 2%*)	bd
Badania diagnostyczne	Utrata masy ciała	bd	3 (10%)	3 (10%*)	3 (5%)*	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	nieprawidłowa aktywność: ALT (n = 1; 2,9%), amylazy (n = 6; 17,6%), lipazy (n = 6; 11,1%).	bd	bd	bd	bd

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	AEs występujące w 1 badaniu	bd	zaburzenia łaknienia (n = 1; 3%)	bd	bd	bd
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	1 (2,9%)	2 (7%)	2 (6%*)	2 (4%*)	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	zaparcia, zapalenie jelita grubego (n = 1; 2,9%)	zwiększenie wartości testów wątrobowych (n = 2; 7%)	bd	ból języka lub zębów, ból brzucha lub odbytu, nie-drożność jelit, perforacja jelita, zapalenie jamy ustnej (po: n = 1; 2%*)	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół rękostopa	15 (44,1%)	3 (10%)	7 (23%*)	4 (7%*)	bd
	Wysypka	bd	3 (10%)	5 (16%*)	2 (4%*)	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	zaburzenia dermatologiczne (z wyjątkiem zespołu rękostopa) (n = 2; 5,9%)	świąd (n = 1; 3%)	bd	rak kolczystokomórkowy (n = 1; 2%*)	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	3 (8,8%)	bd	bd	6 (11%*)	bd
	AEs występujące w 1 badaniu	skurcze mięśni (n = 1; 2,9%)	bd	bd	ból kończyn (13%); miopatia mięśni bliższych, zapalenie szpiku kostnego i kości promienica (po: n = 1; 2%*)	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	AEs występujące w 1 badaniu	bd	bd	drobnokomórkowy rak płuc (n = 1; 3%)	bd	bd
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	2 (5,9%)	4 (n = 4; 13%)	5 (16%*)	2 (4%*)	bd.
	AEs występujące w 1 badaniu	pęknięcie przeszczepu aorty (n = 1; 2,9%)	bd	zakrzepica żył głębokich (n = 1; 3%)	krwioplucie (n = 2; 4%*)	bd
Zaburzenia serca	AEs występujące w 1 badaniu	bd	bd	zawał serca (n = 3; 10%*), zastoinowa niewydolność serca (n = 1; 3%)	zaburzenia czynność lewej komory serca, migotanie przedsionków lub tachykardia nadkomorowa, wysięk osierdziowy (po: n = 1; 2%*)	bd
Zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego	AEs występujące w 1 badaniu	niedokrwistość, nieprawidłowa liczba neutrofilów (n = 1; 2,9%)	bd	bd	neutropenia (odwracalna) (n = 1; 2%*)	bd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	AEs występujące w 1 badaniu	Nieprawidłowe stężenie bilirubiny (n = 1; 2,9%)	bd	bd	bd	bd
Zaburzenia psychiczne	AEs występujące w 1 badaniu	depresja (n = 1; 2,9%)	zaburzenia snu lub niepokój (n = 1; 3%)	bd	bd	bd
Zaburzenia układu immunologicznego	AEs występujące w 1 badaniu	nadwrażliwość na lek (n = 3; 8,8%)	bd	bd	ostra białaczka szpikowa (n = 1; 2%*)	bd
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia	3 (8,8%)	bd	bd	1 (2%*)	bd

* obliczono na podstawie dostępnych danych; \$ dane dotyczą działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related adverse events*); \$\$ większość przedstawionych AEs miało 3. stopień ciężkości; odnotowano jedynie 2 AEs 4. stopnia: neutropenię (odwracalną) i wysięk osierdziowy.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały u niewielkiego odsetka pacjentów (do 5%), który w niewielu przypadkach przekraczał nawet 10%. W badaniu *Pitocin 2014* nie podano informacji o analizowanych działaniach niepożądanych. Najczęstszymi AEs 3. lub 4. stopnia były:

- ✓ zmęczenie odnotowane u 8,8% i 18% pacjentów (odpowiednio w Ahmed 2011 i Kloos 2009);
- ✓ nadciśnienie tętnicze krwi u 4-16% chorych we wszystkich badaniach dot. AEs 3-4. stopnia;
- ✓ utrata masy ciała dotycząca 5-10% pacjentów (Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Kloos 2009).

W pojedynczych badaniach (Ahmed 2011) często obserwowano nieprawidłową aktywność amylazy i lipazy 3. lub 4. stopnia, odpowiednio u 17,6% i 11,1% pacjentów (pomimo tego nie odnotowano przypadków ostrego zapalenia trzustki). Szczegółowe dane dotyczące AEs 3. lub 4. stopnia zamieszczono w tabeli powyżej.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL), Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) oraz Agencja ds. Żywności i Leków USA (Food and Drug Administration - FDA)

Na stronach URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa odnośnie sorafenibu. Na stronie EMA odnaleziono 2 komunikaty a na stronie FDA 7 informacji odnośnie zmian oznaczenia produktu Nexavar (sorafenib). Agencja nie odnalazła dodatkowych komunikatów/ostrzeżeń bezpieczeństwa.

Tabela 26 Dodatkowe informacje dotyczące sorafenibu odnalezione w serwisie internetowym EMA oraz FDA

Data komunikatu/notatki		Ostrzeżenia i środki ostrożności	Działania niepożądane
EMA 2014 ³			Najczęstszymi AE związanymi ze stosowaniem produktu Nexavar: biegunka, wysypka, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (wysypka i ból na wewnętrznej części dłoni i na podeszwach stóp) oraz zmęczenie. Najważniejszymi ciężkimi AEs są: zawał mięśnia sercowego lub jego niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, krwotoki, nadciśnienie tętnicze lub przełom nadciśnieniowy
			W European database of suspected adverse drug reaction report, (system EudraVigilance) ⁴ – informacja o 6001 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas leczenia sorafenibem. Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 1827 (30%) chorych, zaburzenia ze strony układu pokarmowego u 1710 (28%) chorych i nowotwory (łagodne, złośliwe, niesprecyzowane, w tym cysty oraz polipy) u 1692 (28%) chorych.
FDA	październik 2010 ⁵	Jednoczesne podawanie neomycyny doustnie powoduje zmniejszenie ekspozycji na sorafenib	<u>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</u> Zmiana klasyfikacji dla zastoinowej niewydolności serca – jako częste działanie niepożądane. Dodanie Zespołu Stevensa-Johnsona, nadczynności tarczycy i zdarzenia podobne do choroby śródmiąższowej płuc do niezbyt częstych działań niepożądanych.
	marzec 2011 ⁶		<u>Po wprowadzeniu leku do obrotu</u> Obrzęk naczynioruchowy i wywołane lekiem zapalenie wątroby.
	październik 2011 ⁷	<u>Ryzyko wydłużenia odstępu QT</u> Nexavar może wydłużać odstępy QT / QTc i zwiększać ryzyko	<u>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</u> W badaniach klinicznych Nexavar odnotowano następujące dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem leku i odchylenia w badaniach laboratoryjnych (bardzo częste 10% lub więcej, częste od 1 do mniej niż 10%, niezbyt częste 0,1% do mniej niż 1%): Sercowo-naczyniowe Często: zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał Niezbyt często: przełom nadciśnieniowy Rzadko: wydłużenie odstępu QT

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000690/WC500027705.pdf [dn. 27.01.2015]

⁴ <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> [dostęp on line]

⁵ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm> [dn. 15.01.2015]

⁶ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm> [dn. 15.01.2015]

⁷ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm> [dn. 15.01.2015]

			<p>Po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p>Dermatologiczne: zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)</p>
	sierpień 2012 ⁸	<p><u>Ryzyko toksyczności dermatologicznej</u></p> <p>Istnieją doniesienia o poważnych toksycznościach dermatologicznych, w tym zespole Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN). Mogą one stanowić zagrożenie dla życia. Należy przerwać stosowanie produktu Nexavar w przypadku podejrzenia SJS lub TEN.</p> <p><u>Polekowe zapalenie wątroby</u></p> <p>Indukowane przez sorafenib zapalenie wątroby charakteryzuje wątrobowokomórkowa struktura uszkodzenia wątroby z istotnym zwiększeniem aktywności transaminaz, co może prowadzić do niewydolności wątroby i śmierci. Może również wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny i INR. Należy regularnie monitorować wyniki prób wątrobowych. W przypadku znaczącego wzrostu stężenia transaminaz bez alternatywnego wyjaśnienia, takiego jak wirusowe zapalenie wątroby lub postępująca choroba nowotworowa, należy przerwać stosowanie produktu Nexavar.</p>	<p>Zespół ręka stopa, wysypka, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka</p> <p><u>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</u></p> <p>Metabolizm i odżywianie: hipokalcemia</p> <p><u>Po wprowadzeniu leku do obrotu</u></p> <p>Nadwrażliwość: obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna</p> <p>Mięśniowo-szkieletowe: rabdomioliza</p>
FDA	czerwiec 2013 ⁹		<p><u>Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych</u></p> <p>Hipokaliemia, białkomocz i zespół nerczycowy</p> <p><u>Po wprowadzeniu leku do obrotu</u></p> <p>Zdarzenia podobne do śródmiąższowej choroby płuc</p>
	październik 2013 ¹⁰		<p><u>Po wprowadzeniu leku do obrotu</u></p> <p>Mięśniowo-szkieletowe: martwica kości szczęki</p>
	listopad 2013 ¹¹		<p><u>Upośledzenie supresji hormonu stymulującego tarczycę (TSH) w DTC</u></p> <p>Nexavar upośledza egzogenną supresję tarczycy. W badaniu dotyczącym DTC, 99% pacjentów miało wyjściowy poziom tyreotropiny (TSH) poniżej 0,5 mU /l. Podniesienie poziomu TSH powyżej 0,5 mU /l obserwowano u 41% pacjentów leczonych produktem Nexavar w porównaniu z 16% pacjentów otrzymujących placebo</p>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 1 badanie kliniczne (DECISION) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu p.o. (SOR) z placebo (+ BSC) w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie odznaczało się wysoką wiarygodnością (5/5 punktów w skali Jadad). Ogólna charakterystyka pacjentów w badaniu z progresywnym DTC oprnym na leczenie RAI wynosi 83% analizowanych chorych (nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy u ok.10% chorych). W załączonym do wniosku projekcie programu lekowego populację będą stanowić dorośli pacjenci o przebiegu progresywnym (w czasie 14 msc przed włączeniem), potwierdzonym histologicznie DTC o udokumentowanej nieskuteczności leczenia

⁸ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319233.htm> [dn. 15.01.2015]

⁹ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360014.htm> [dn. 15.01.2015]

¹⁰ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm> [dn. 15.01.2015]

¹¹ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319233.htm> [dn. 15.01.2015]

radioaktywnym jodem stąd można stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego. Dawkowanie leków w badaniu było zgodne z określonym w ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 msc vs 5,8 msc; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Podobnie mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) była istotnie statystycznie dłuższa na korzyść sorafenibu (HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; $p < 0,0001$).

Natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) nie została osiągnięta. Dodatkowo zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ *cross-over*: RPSFT oraz IPE. Metoda RPFS wykazała istotne statystycznie większe przeżycie całkowite na korzyść sorafenibu vs placebo, a w przypadku analizy metodą IPE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby (DCR), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu vs placebo, odpowiednio 12,2% vs 0,5% (RB= 24,61; 95% CI: 4,31; 142,89; $p < 0,0001$) oraz 54% vs 34% (RB= 1,60; 95% CI: 1,27; 2,02; $p < 0,0001$). Mediana czasu trwania częściowej odpowiedzi (CR) na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6). W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej.

W badaniu DECISION oceniano również jakość życia, wykazywała ona istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu.

W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano dłuższy PFS niż w badaniu DECISION, mediana PFS wyniosła od 14,5-18,0 miesięcy (*Hoftijzer 2009*, w zależności od analizy) do 21,0 miesiący (*Gupta-Abramson 2008*). Ponadto dla przeżycia całkowitego wykazano, że najdłuższą medianę OS (37,5 miesiąca) odnotowano u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią, natomiast w pozostałych dwóch podgrupach (PTC niepoddanych chemioterapii, FTC oraz HTC) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23- 24 miesiąca (*Kloos 2009*) a w badaniu *Schneider 2012* mediana przeżycia całkowitego wyniosła 34,5 miesiąca.

Bezpieczeństwo

W badaniu DECISION wykazano, iż w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo istotnie częściej występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20),
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89),
- wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 2,56 (95% CI: 2,01; 3,31),
- zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16),
- zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 7,07 (95% CI: 4,61; 11,02).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania SOR vs PLC odnośnie częstości wystąpienia zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz płyn w jamie opłucnej.

Najczęstsze działania niepożądane (> 40%) obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Ponadto zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu (55 chorych; 26,6%), redukcji jego dawki (70 chorych; 33,8%) oraz całkowitego wycofania leczenia (11 chorych; 5,3%). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia występujące istotnie częściej leczonych leczonych sorafenibem vs placebo to: zespół ręka-stopa, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT.

Dodatkowo, w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań kohortowych dotyczących chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornej na leczenie jodem otrzymujących ≥ 1 dawkę sorafenibu (łącznie N= 159 chorych). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs wyniósł ogólnie 12,5-32,0%. Modyfikację terapii w postaci czasowego wstrzymania podawania sorafenibu zastosowano u 63% (*Ahmed 2011*) i 82% chorych (*Gupta-Abramson 2008*). U 47-79% osób leczonych zastosowano redukcję dawki tego leku.

We włączonych badaniach kohortowych obserwowano podobne zdarzenia niepożądane o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL. Głównymi działaniami niepożądanymi, występującymi u chorych otrzymujących sorafenib, były zaburzenia skórne i tkanki łącznej w szczególności zespół ręka-stopa (13-93%), wysypka (13-80%) czy łysienie (13-79%). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały

przeważnie u niewielkiego odsetka pacjentów (wyj. zmęczenie odnotowane (8,8- 18%), nadciśnienie tętnicze krwi (4-16%) oraz utrata masy ciała (5-10%).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa wynikający z tych danych nie odbiegał od ogólnego profilu bezpieczeństwa sorafenibu obserwowanego we wspomnianych badaniach prowadzonych w populacji chorych z rakiem nerki oraz rakiem wątrobowokomórkowym. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Nexavar to: biegunka, wysypka, łysienie, reakcje skórne na skórze dłoni i stóp (wysypka i ból na wewnętrznej części dłoni rąk i napodeszwach stóp) oraz męczliwość (uczucie zmęczenia). W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, raportowano bardzo liczne działania niepożądane podczas przeprowadzanych badań klinicznych a także już po wprowadzeniu leku do obrotu, pacjentów z DTC (FDA, listopad 2013) sorafenib upośledza supresję hormonu stymulującego tarczycę (TSH).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu identyfikacji badań ekonomicznych autorzy analizy wnioskodawcy przeszukali następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- MEDLINE (przez PubMed),
- zasoby internetowe oraz referencje odnalezionych badań.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania sorafenibu w zaawansowanym, zróżnicowanym raku tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

W wyniku wyszukiwania sprawdzającego przeprowadzonego w Agencji, również nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania sorafenibu w zaawansowanym, zróżnicowanym raku tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Warto zauważyć, że ograniczenie się do przeszukania tylko bazy MEDLINE i zasobów internetowych przez wnioskodawcę należy uznać za niewystrzające.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania leku Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC), w warunkach polskich.

Technika analityczna

Ze względu na istotne różnice w skuteczności klinicznej między ocenianą interwencją, a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej sorafenibu w porównaniu z BSC uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) w dawce 800 mg/dobę w monoterapii chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC). Jako komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto najlepsze postępowanie objawowe (BSC). Należy dodatkowo zauważyć, iż koszty dla rutynowej opieki występują również w ramieniu sorafenibu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

Horyzont czasowy

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty sorafenibu,
- koszty udzielenia świadczeń w programie,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty rutynowej opieki.

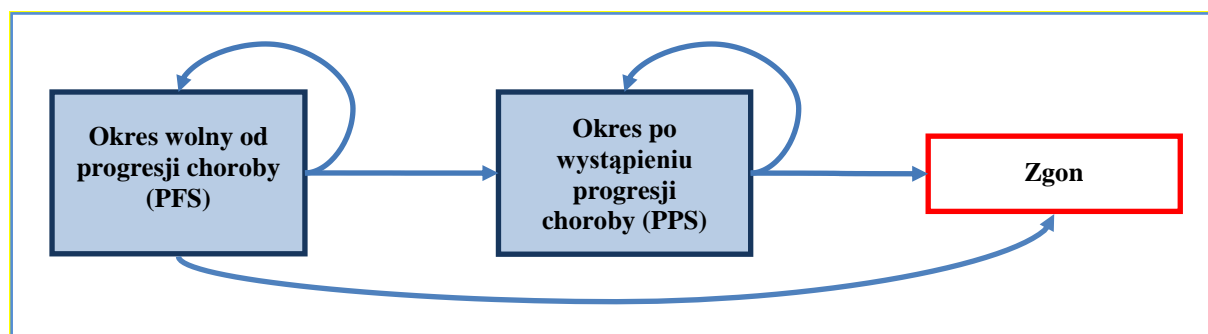
Model

Analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Nexavar wykonano w oparciu o globalny model farmakoekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel udostępniony przez Wnioskodawcę, który adaptowano do warunków polskich.

Zastosowano model ekonomiczny AUC (z ang. *area under the curve* - pole pod wykresem krzywych), w którym proporcję chorych przebywających w poszczególnych stanach w danym cyklu wyznaczano bezpośrednio na podstawie przebiegu skumulowanych funkcji przeżycia (OS i PFS). W modelu tym, w odróżnieniu od modelu Markowa, nie jest wymagana znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami.

W modelu AUC wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- okres wolny od progresji choroby, obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem porównywanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją);
- okres po wystąpieniu progresji choroby, obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu;
- zgon.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego w wyszczególnionych stanach zdrowia.

Długość cyklu ustalono na 28 dni. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i wyników (za wyjątkiem kosztów nabycia i podania sorafenibu, które naliczono na początku cyklu).

Ze względu na ograniczony okres obserwacji przeżycia w badaniu DECISION (w momencie ucięcia danych OS, w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego), długookresową efektywność praktyczną porównywanych interwencji określono na drodze modelowania. Testowano następujące alternatywne typy krzywych: Weibulla, log-logistyczną, logarytmiczno-normalną, wykładniczą i uogólniony rozkład gamma. Dopasowanie przeprowadzono na potrzeby modelu globalnego z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS.

W analizie podstawowej wykorzystano krzywe Weibulla dla czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wybór podstawowych modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych (AIC, BIC), ocenę wizualną funkcji skumulowanego hazardu i krzywych przeżycia oraz zasadność kliniczną długookresowych projekcji przeżycia poszczególnych krzywych.

Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji, w modelu wykorzystano wyniki skorygowane o wpływ crossover, z użyciem metody RPSFT. Jedynie dla metody RPSFT różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami była istotna statystycznie. Dla wariantu uwzględniającego korektę metodą IPE oraz dla wariantu bez korekty crossover te różnice były nieistotne statystycznie. W analizie wrażliwości natomiast testowano wpływ uwzględnienia metody IPE na wyniki analizy (szczegóły poszczególnych metod zostały przedstawione w analizie klinicznej niniejszej AWA). Różnice pomiędzy badanymi interwencjami dla metody IPE były nieistotne statystycznie.

W analizie podstawowej uwzględniono główną ocenę PFS z badania DECISION, przeprowadzoną przez niezależną komisję (ocena centralna).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu pochodzą z badania DECISION. Nie było konieczności zastosowania dodatkowej redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi, gdyż pomiar HRQoL przeprowadzono w trakcie leczenia, a zatem użyteczności z badania DECISION uwzględniały tym samym utratę jakości życia wynikającą z AEs.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy jak i Agencji nie zidentyfikowano innych danych dotyczących użyteczności w populacji chorych z RAI-R DTC.

Tabela 27. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podst. tab. 27 AE wnioskodawcy].

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej
Krzywa przeżycia całkowitego (OS)	Sorafenib	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 4,0912; Shape = 1,3345
Hazard względny zgonu	Sorafenib vs BSC	0,613
Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	Sorafenib	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 2,8279; Shape = 1,1512
	BSC	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 2,8279; Shape = 1,1512, Treat = -0,4777
Intensywność dawki sorafenibu		81,4% (=651 mg/800 mg)
Czas trwania leczenia		Do wystąpienia progresji choroby lub zgonu (zgodnie z przebiegiem krzywych PFS)
Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar (112 tab. × 200 mg)	bez RSS	
	w ramach RSS	
Koszt podania sorafenibu		104,00 zł / cykl 28-dniowy
Koszt diagnostyki / monitorowania w programie		172,17 zł / cykl 28-dniowy
Koszt kursu radioterapii paliatywnej		9 016,13 zł
Odsetek chorych otrzymujących radioterapię paliatywną	Sorafenib	35% po progresji choroby
	BSC	35%
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (leki)	Sorafenib; BSC	89,31 zł / cykl 28-dniowy (NFZ+P), 83,72 zł / cykl 28-dniowy (NFZ)
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (świadczenia)	BSC	158,97 zł / cykl 28-dniowy
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (leki)	Sorafenib; BSC	89,31 zł / cykl 28-dniowy (NFZ+P) 83,72 zł / cykl 28-dniowy (NFZ)
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (świadczenia)	Sorafenib; BSC	242,38 zł / cykl 28-dniowy
Koszt leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia	Sorafenib	26,55 zł / cykl 28-dniowy (NFZ+P) 25,80 zł / cykl 28-dniowy (NFZ)
	BSC	4,65 zł / cykl 28-dniowy (NFZ+P) 4,41 zł / cykl 28-dniowy (NFZ)
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (PFS)	Sorafenib	0,72
	BSC	0,80
Użyteczność w stanie progresji choroby		0,64

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu DECISION, stanowiącego główne źródło oszacowań parametrów klinicznych modelu, nie były kompletne ze względu na niezakończoną obserwację. W momencie odcięcia danych w głównej analizie przeżycia, w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a około 78% i 74% pacjentów odpowiednio w grupach sorafenibu i placebo było nadal poddanych obserwacji OS. W konsekwencji, dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do mało zaawansowanych danych OS zwiększa niepewność oszacowań”.

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

- „Ze względu na występowanie w badaniu DECISION zakłócenia wyników analizy przeżycia całkowitego, spowodowanego przechodzeniem pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby (tzw. efekt crossover), w analizie podstawowej nie wykorzystano wyników analizy przeżycia w populacji ITT, lecz wyniki skorygowane o wpływ crossover, uzyskane w ramach przeprowadzonych post-hoc analiz wtórnych przeżycia”.
- „W badaniu DECISION, 26,6% pacjentów z ramienia sorafenibu otrzymało dalsze leczenie sorafenibem po progresji choroby (w fazie open-label). W skorygowanej o wpływ crossover analizie przeżycia modyfikowano wyłącznie krzywe OS w ramieniu komparatora (BSC), zakładając tym samym, że kontynuacja leczenia sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby nie ma wpływu na długość dalszego przeżycia chorych. W ramach przeglądu literatury nie zidentyfikowano informacji dotyczącej efektu dalszej kontynuacji sorafenibu po progresji”.
- „Ze względu na brak publikowanych użyteczności dla DTC opornego na leczenie jodem radio-aktywnym, użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z niepublikowanych wyników badania DECISION (skrócone wyniki oceny HRQoL zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym Schlumberger 2013, nie przedstawiono jednak oszacowań użyteczności w poszczególnych grupach, a jedynie różnicę wartości EQ-5D między grupami, wynoszącą 0,07). Przyjęty zestaw użyteczności należy jednak uznać za najbardziej odpowiedni biorąc pod uwagę, że „należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej” (AOTM 2010)”
- „Zużycie zasobów związanych z BSC określono na podstawie badania kwestionariuszowego z udziałem jednego eksperta klinicznego. Należy mieć na uwadze, że opinia pojedynczego eksperta nie musi odzwierciedlać standardów leczenia DTC w skali całego kraju. Z drugiej strony, koszty szacowane w oparciu o wyniki ankiety nie stanowiły istotnych kosztów różniących w modelu, zatem ich wpływ na wyniki inkrementalne nie wydaje się znaczący”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Cel analizy został jasno sformułowany.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Opis komparatora jest ubogi jednakże przy okazji podawania wartości kosztowych został szczegółowo wyjaśniony.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja docelowa została dobrze opisana.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Charakterystyka populacji jaka jest analizowana w modelu pochodzi z badania DECISION, które w dużej mierze odpowiada populacji włączanej do programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Powołując się na wytyczne oraz opinie ekspertów należy stwierdzić, iż obecnie nie ma aktywnego leczenia, które mogłoby być adekwatnym komparatorem. Na tej podstawie należy stwierdzić, iż przyjęte jako komparator przez wnioskodawcę BSC wydaje się wyborem słusznym.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Biorąc pod uwagę różnice istotne statystycznie w PFS oraz w OS (przy korekcie crossover metodą RPSFT), przyjęcie analizy użyteczności kosztów jako techniki analitycznej Agencja uznaje za prawidłowe.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone do perspektywy NFZ ze względu na niewielki udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców w

		kosztach całkowitych.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W analizie klinicznej wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść SOR vs BSC dla PFS oraz OS (przy korekcie crossover metodą RPSFT).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybrano najlepszy możliwy zestaw użyteczności.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla wariantu, w którym nie uwzględniono korekty związanej z crossover. Komentarz przedstawiono poniżej.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W modelu ekonomicznym zauważono niewielkie błędy (Arkusz Efficacy) uniemożliwiające powtórzenie otrzymanych wyników i otrzymanie wyników przy innych założeniach, jednakże po niewielkiej modyfikacji w Agencji model działał poprawnie. Zauważono również niewielkie różnice pomiędzy danymi wprowadzonymi do arkusza a przedstawionymi w opisie jednakże nie miały one wpływu na wyniki analizy.

Wybór krzywych dopasowania dla PFS i OS

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dopasowania przeprowadzonego na potrzeby modelu globalnego z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS, jednakże niemożliwe było odtworzenie i zweryfikowanie poprawności kalkulacji. Natomiast, należy zauważyć, iż przyjęcie krzywej Weibulla do analizy podstawowej jest założeniem konserwatywnym co w opinii Agencji jest podejściem prawidłowym.

Korekta crossover dla OS

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono korektę OS wynikającą z crossover. Według Agencji, zasadnym jest oparcie analizy podstawowej na powyższym założeniu, z uwagi na możliwość uniknięcia przeszacowania efektu w ramieniu BSC związanego z przechodzeniem tych pacjentów na aktywne leczenie. Jednakże, wariant nieuwzględniający korekty crossover powinien być przetestowany w analizie wrażliwości w celu przedstawienia wyników analizy ekonomicznej opartych na faktycznych wynikach badania DECISION. Z uwagi na to, Agencja w rozdziale 4.5.4. przedstawiła stosowane obliczenia własne. Wyniki te należy jednak interpretować mając na uwadze możliwość zmniejszenia różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania oraz brak istotności statystycznej.

Uwzględnienie zaktualizowanych wyników OS z badania DECISION

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wyniki dla OS z głównej analizy w badaniu DECISION przeprowadzonej po okresie obserwacji o medianie 16,2 miesiąca (zakres: 0,03-33,2). Jednakże, jak opisano w analizie klinicznej, dostępne są także wyniki zaktualizowane dla badania DECISION dla oceny po

upływie 9 miesięcy od zakończenia analizy głównej. Należy zaznaczyć, iż wyniki dla zaktualizowanej oceny OS zostały przedstawione dotychczas jedynie w formie doniesienia konferencyjnego. Z uwagi na to, iż wnioskodawca uwzględnił te wyniki w analizie klinicznej, w celu weryfikacji wpływu tego parametru na wyniki analizy ekonomicznej, zasadnym wydaje się przeprowadzenie alternatywnych obliczeń w ramach analizy wrażliwości dla OS wyznaczonych w dłuższym okresie obserwacji. Stosowne obliczenia własne Agencji przedstawiono w rozdziale 4.5.4.

Użyteczności

W analizie wnioskodawcy uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte z badania DECISION opisanego w analizie klinicznej. W badaniu tym, użyteczność była mierzona w każdym cyklu. Uwzględniona w analizie wnioskodawcy użyteczność stanu zdrowia "przed progresją" została wyznaczona jako średnia użyteczności w poszczególnych cyklach ważona liczbą pacjentów w poszczególnym cyklu oddzielnie dla SOR oraz BSC. W analizie wnioskodawcy uwzględniono również użyteczność stanu "po progresji" mierzoną w badaniu po zakończeniu leczenia. Należy zauważyć, iż przyjęty w analizie zestaw użyteczności jest najlepszym, możliwym do zastosowania i odpowiada wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zauważyć, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy podano szczegółowe użyteczności dla każdego z cykli (rozdział 3.2. AE wnioskodawcy), jednakże informacje te pochodzą z niepublikowanych danych badania DECISION dlatego ni była możliwa ich weryfikacja.

Dawkowanie sorafenibu

Koszty sorafenibu w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane z wykorzystaniem założenia intensywności dawki dobowej w badaniu DECISION równej 651 mg. Należy zauważyć, iż dzienna dawka sorafenibu określona we wnioskowanym programie lekowym wynosi 800 mg. W celu oceny wpływu przyjęcia maksymalnej dawki określonej w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale 5.3.2.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz kosztów stosowania poszczególnych terapii jak również wyniki analizy ekonomicznej. Przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej jak i NFZ. Różnica pomiędzy perspektywami pomimo, iż lek ma być stosowany ramach programu lekowego, bierze się z kosztów jakie musi ponieść pacjent przy stosowaniu leczenia wspomagającego (BSC). Różnica ta w całym horyzoncie jest bardzo niewielka dlatego wyniki z perspektywy NFZ jak i wspólnej są zbliżone.

Tabela 29. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania sorafenibu z BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym [na podst. tab. 33 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Nexavar (sorafenib)	BSC
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	2,502	1,844
Liczba lat życia (LY)	3,777	2,704

Tabela 30. Zestawienie kosztów dla porównania sorafenibu z BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym [na podst. tab. 31, tab. 32 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Nexavar (sorafenib)		BSC
	Perspektywa NFZ		
	Z RSS	Bez RSS	
Koszty sorafenibu [PLN]	■	■	0
Koszty podania leku w programie [PLN]	■	■	0
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie [PLN]	■	■	0

Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]			45
Koszty rutynowej opieki (BSC) * [PLN]			13 505
Łączny koszt [PLN]		230 162	13 550
Perspektywa wspólna			
	Z RSS	Bez RSS	
Koszty sorafenibu [PLN]			0
Koszty podania leku w programie[PLN]			0
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie [PLN]			0
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]			47
Koszty rutynowej opieki (BSC) * [PLN]			13 696
Łączny koszt [PLN]		230 438	13 743

* Leki, świadczenia (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka), paliatywna radioterapia

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [na podst. tab. 34, tab. 35, tab. 36, tab.37 AE wnioskodawcy].

Parametr	Sorafenib vs BSC	
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,659	
Perspektywa NFZ		
	Z RSS	Bez RSS
Różnica kosztów [PLN]		216 612
ICUR [PLN/QALYG]		328 889
Perspektywa wspólna		
	Z RSS	Bez RSS
Różnica kosztów [PLN]		216 694
ICUR [PLN/QALYG]		329 013

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż przy zastąpieniu BSC leczeniem sorafenibem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi w perspektywie NFZ [redacted] PLN w wariantcie z RSS oraz 328 889 PLN w wariantcie bez RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] PLN w wariantcie z RSS oraz 329 013 PLN w wariantcie bez RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN (aktualnym na dzień złożenia wniosku), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 4 662,22 PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 4 656,59 PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

W ramach obliczeń własnych Agencji obliczono cenę progową dla obecnie obowiązującego proggu czyli 119 577 PLN (rozdział 4.5.4).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonali deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy.

W poniższych tabelach przedstawiono analizowane parametry oraz ich wartości w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.

Tabela 32. Zakresy parametrów użytych w deterministycznej analizie wrażliwości [na podst. tab. 43 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Krzywe przeżycia całkowitego (OS)	Modele Weibulla, korekta wpływu crossover w ramieniu placebo z użyciem metody RPSFT	Modele log-normalne, korekta wpływu crossover w ramieniu placebo z użyciem metody RPSFT	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
		Modele log-logistyczne, korekta wpływu crossover w ramieniu placebo z użyciem metody RPSFT	
		Modele Weibulla, korekta wpływu crossover w ramieniu placebo z użyciem metody IPE	
Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS)	Modele Weibulla, ocena PFS centralna	Modele Weibulla, ocena PFS badaczy (lokalna)	Założenie alternatywnej definicji progresji choroby z badania DECISION
Srednia dzienna dawka sorafenibu	651 mg	629 mg 673 mg	Zakres zmienności na podstawie 95% CI dla intensywności dawki [81,4% (95% CI: 78,7%; 84,1%)]
Czas leczenia	Do progresji choroby lub zgonu (zgodnie z przebiegiem krzywej PFS) – średnio 16,6 (sorafenib) i 10,5 (BSC) cykli 28-dniowych	Przez określoną liczbę cykli (11,7 - sorafenib i 8,0 - BSC)	Czas leczenia przyjęty na poziomie średniej (ograniczonej okresem obserwacji) liczby cykli leczenia w DECISION
Roczny ryczałt za diagnostykę w programie	2 037,90 zł	1 420,55 zł 2 760,87 zł	Zakres zmienności wyznaczony jako na podstawie skrajnych oszacowań zużytych zasobów i cen jednostkowych
Koszt po progresji choroby / 28 dni	NFZ+P: 331,69 zł (242,38 zł + 89,31 zł) NFZ: 326,10 zł (242,38 zł + 83,72 zł)	NFZ+P: 246,87 zł (157,56 zł + 89,31 zł) NFZ: 241,28 zł (157,56 zł + 83,72 zł)	Zakres zmienności wyznaczony jako na podstawie skrajnych oszacowań zużytych zasobów
		NFZ+P: 493,12 zł (403,81 zł + 89,31 zł) NFZ: 487,53 zł (403,81 zł + 83,72 zł)	
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (sorafenib)	0,72	Oszacowanie minimalne: 0,646	Zakres zmienności wyznaczony jako średnia ± SE
		Oszacowanie maksymalne: 0,790	
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (BSC)	0,80	Oszacowanie minimalne: 0,719	Zakres zmienności wyznaczony jako średnia ± SE
		Oszacowanie maksymalne: 0,879	
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby	Różna dla porównywanych strategii (0,72 – sorafenib; 0,80 – BSC)	Jednakowa dla porównywanych strategii (0,72)	zaobserwowana w badaniu DECISION różnica w EQ-5D między placebo a sorafenibem (0,07) nie była istotna klinicznie (MID = 0,10-0,12)
Użyteczność w stanie po progresji choroby	0,64	Oszacowanie minimalne: 0,573	Zakres zmienności wyznaczony jako średnia ± SE
		Oszacowanie maksymalne: 0,701	
Roczna stopa dyskontowanie	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTM 2010
		koszty – 5%; wyniki – 0%	

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Horyzont analizy	30 lat	koszty – 0%; wyniki – 0%	
		10 lat	
		20 lat	
Horyzont pośredni; uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego			

W probabilistycznej analizie wrażliwości określono rozkłady prawdopodobieństwa dla następujących kategorii zmiennych:

- parametry krzywych przeżycia całkowitego;
- parametry krzywych przeżycia wolnego od progresji;
- użyteczności stanów zdrowia;
- zużycie zasobów;
- koszty.

W przypadku braku wiarygodnych danych dotyczących niepewności oszacowań parametrów, w PSA zakładano błąd standardowy w wysokości 20% wartości średniej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości podano jedynie dla perspektywy wspólnej, gdyż ze względu na bardzo niewielki udział pacjentów w koszcie całkowitym, wyniki dla perspektywy NFZ są bardzo zbliżone.

Tabela 33. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości [na podst. tab. 44 AE wnioskodawcy].

Parametr modelu	Rozkład w PSA	Średnia rozkładu	SE
Intensywność dawki sorafenibu	Beta	81,4%	1,4%
Użyteczność w stanie PFS (sorafenib)	Beta	0,80	0,08
Użyteczność w stanie PFS (BSC)	Beta	0,72	0,07
Użyteczność po progresji	Beta	0,64	0,06
Koszt PFS – świadczenia (sorafenib) [zł]	Gamma	172,17	34,43
Koszt PFS – leki (sorafenib) [zł]	Gamma	89,31	17,86
Koszt PFS – świadczenia (BSC) [zł]	Gamma	158,97	31,79
Koszt PFS – leki (BSC) [zł]	Gamma	89,31	17,86
Koszt progresji – świadczenia [zł]	Gamma	242,38	48,48
Koszt progresji – leki [zł]	Gamma	89,31	17,86
Parametry krzywych OS dla sorafenibu i BSC	Normalny dwuwymiarowy	Intercept = 4,0912 Shape = 1,3345	Dekompozycja Choleskiego w oparciu o macierz wariancji-kowariancji wyznaczoną w modelu regresji.
Parametry krzywej PFS dla sorafenibu	Normalny dwuwymiarowy	Intercept = 2,8279 Shape = 1,1512	Dekompozycja Choleskiego w oparciu o macierz wariancji-kowariancji wyznaczoną w modelu regresji.
Parametry krzywej PFS dla BSC	Normalny dwuwymiarowy	Intercept = 2,8279 Shape = 1,1512 Treat = -0,4777	Dekompozycja Choleskiego w oparciu o macierz wariancji-kowariancji wyznaczoną w modelu regresji.

W poniższych tabelach znajdują się wyniki deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [na podst. tab. 45, tab. 46, tab. 47, tab. 48 AE wnioskodawcy].

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar [zł]
Perspektywa NFZ										
	Wariant z RSS					Wariant bez RSS				
Wariant podstawowy						216 694	0,659	329 013	-	4 656,59
OS: model log-normalny						218 692	1,043	209 762	-36%	7 456,23
OS: model log-logistyczny						218 308	0,957	228 083	-31%	6 829,14
OS: korekta wpływu crossover metodą IPE						215 665	0,497	434 019	32%	3 490,30
PFS: ocena badaczy (lokalna)						199 521	0,672	296 859	-10%	5 189,09
Min. dzienna dawka sorafenibu						209 674	0,659	318 353	-3%	4 816,75
Max. dzienna dawka sorafenibu						223 715	0,659	339 673	3%	4 506,73
Czas leczenia wg średniej liczby cykli						158 367	0,659	240 453	-27%	6 462,98
Min. kwota ryczału za diagnostykę						215 971	0,659	327 915	<1%	4 706,24
Max. kwota ryczału za diagnostykę						217 541	0,659	330 299	<1%	4 598,43
Min. koszty po progresji						216 069	0,659	328 064	<1%	4 699,54
Max. koszty po progresji						217 885	0,659	330 820	1%	4 574,84
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)						216 694	0,573	377 991	15%	4 003,83
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)						216 694	0,744	291 272	-11%	5 309,34
Min. użyteczność przed progresją (BSC)						216 694	0,718	301 656	-8%	5 113,45
Max. użyteczność przed progresją (BSC)						216 694	0,599	361 827	10%	4 199,72
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC						216 694	0,719	301 323	-8%	5 119,53
Min. użyteczność po progresji						216 694	0,618	350 430	7%	4 348,70
Max. użyteczność po progresji						216 694	0,699	310 063	-6%	4 964,47
Dyskontowanie: 5 i 5%						216 694	0,609	355 762	8%	4 277,81
Dyskontowanie: 5 i 0%						216 694	0,800	270 913	-18%	5 736,98
Brak dyskontowania						229 255	0,800	286 616	-13%	5 344,70
Horyzont 10 lat						216 378	0,603	358 554	9%	4 256,41
Horyzont 20 lat						216 692	0,658	329 258	<1%	4 652,96
Perspektywa wspólna										
	Wariant z RSS					Wariant bez RSS				
Wariant podstawowy						216 612	0,659	328 889	-	4 662,22
OS: model log-normalny						218 576	1,043	209 651	-36%	7 464,17
OS: model log-logistyczny						218 199	0,957	227 969	-31%	6 836,63
OS: korekta wpływu crossover metodą IPE						215 601	0,497	433 889	32%	3 494,74
PFS: ocena badaczy (lokalna)						199 439	0,672	296 738	-10%	5 195,17
Min. dzienna dawka sorafenibu						209 592	0,659	318 229	-3%	4 822,57
Max. dzienna dawka sorafenibu						223 633	0,659	339 549	3%	4 512,18

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Czas leczenia wg średniej liczby cykli						158 288	0,659	240 333	-27%	6 470,47
Min. kwota ryczałtu za diagnostykę						215 889	0,659	327 791	<1%	4 711,87
Max. kwota ryczałtu za diagnostykę						217 459	0,659	330 174	<1%	4 604,06
Min. koszty po progresji						215 987	0,659	327 939	<1%	4 705,17
Max. koszty po progresji						217 803	0,659	330 696	1%	4 580,47
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)						216 612	0,573	377 848	15%	4 009,46
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)						216 612	0,744	291 162	-11%	5 314,97
Min. użyteczność przed progresją (BSC)						216 612	0,718	301 542	-8%	5 119,08
Max. użyteczność przed progresją (BSC)						216 612	0,599	361 690	10%	4 205,35
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC						216 612	0,719	301 209	-8%	5 125,16
Min. użyteczność po progresji						216 612	0,618	350 297	7%	4 354,33
Max. użyteczność po progresji						216 612	0,699	309 946	-6%	4 970,10
Dyskontowanie: 5 i 5%						216 612	0,609	355 628	8%	4 283,44
Dyskontowanie: 5 i 0%						216 612	0,800	270 810	-18%	5 742,61
Brak dyskontowania						229 151	0,800	286 486	-13%	5 351,51
Horyzont 10 lat						216 301	0,603	358 427	9%	4 261,68
Horyzont 20 lat						216 610	0,658	329 133	<1%	4 658,59

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wynik analizy, niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu RSS, ma zmiana następujących parametrów: wyliczenie OS przy użyciu modelu log-normalnego (-36%), wyliczenie OS przy użyciu modelu log-logistycznego (-30%), wyliczenie OS przy użyciu modelu Weibulla z korektą wpływu crossover metodą IPE (+31%), Czas leczenia wg średniej liczby cykli (-27%). Przyjęcie zmienionych parametrów nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. wskaźnik ICUR w każdym z wariantów jest większy niż próg opłacalności, za wyjątkiem scenariusza z wyliczeniem OS przy użyciu modelu log-normalnego w wariantcie z RSS (wskaźnik ICUR wynosi ██████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN/QALY z perspektywy wspólnej).

Na uwagę zasługuje zmiana jaką powoduje przyjęcie korekty wpływu crossover metodą IPE. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która z metod jest prawidłowa bądź lepsza, natomiast wnioskodawca do analizy podstawowej przyjął metodę (RPSFT), której użycie daje wynik o 30% mniejszy niż przy użyciu alternatywnej metody (IPE).

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 1000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [na podst. tab. 49, tab. 50 AE wnioskodawcy].

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Wariant z RSS					
Sorafenib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC	██████████	██████████			
Wariant bez RSS					
Sorafenib	230 868	2,528	217 085	0,677	320 540
BSC	13 783	1,850			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [redacted] PLN w wariancie z RSS i 320 540 PLN w wariancie bez RSS i jest nieco niższy niż uzyskany w analizie deterministycznej.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze, zmianę wysokości progu opłacalności, która nastąpiła po dacie złożenia wniosku refundacyjnego do MZ, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne mające na celu wyznaczenie ceny progowej dla ocenianej interwencji przy założeniu wysokości progu wynoszącej 119 577 PLN.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN (aktualnym na dzień przekazania AWA), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 5 032,92 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 5 027,29 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Dodatkowo, z uwagi na omówione w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy komentarze Agencji dotyczące założeń modelu, w poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji przy uwzględnieniu następujących alternatywnych parametrów:

- wariantu nieuwzględniającego korekty crossover dla OS w celu przedstawienia wyników analizy ekonomicznej opartych na faktycznych wynikach badania DECISION. Wyniki te należy jednak interpretować mając na uwadze możliwość zmniejszenia różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania oraz brak istotności statystycznej,
- zaktualizowanych wyników OS dla badania DECISION dla oceny po upływie 9 miesięcy od zakończenia analizy głównej. Należy zaznaczyć, iż wyniki dla zaktualizowanej oceny OS zostały przedstawione dotychczas jedynie w formie doniesienia konferencyjnego (patrz wyniki analizy klinicznej rozdział 3.3.2.),
- maksymalnej dziennej dawki sorafenibu określonej we wnioskowanym programie lekowym i ChPL wynoszącej 800 mg.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej dla parametrów testowanych w obliczeniach własnych.

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar [zł]	Różnica kosztów w [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar [zł]
Perspektywa NFZ										
	Wariant z RSS					Wariant bez RSS				
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	216 694	0,659	329 013	-	4 656,59
OS: bez korekty crossover	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	214 788	0,367	584 532	77,66%	2 767,25
OS: HR (przy korekcie crossover metodą RPSFT) pochodzący z dłuższego okresu obserwacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	215 694	0,512	421 441	28,09%	3890,37
dawka 800 mg/d (brak redukcji dawki ze względu na działania niepożądane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	264 939	0,659	402 264	22,26%	4095,54
Perspektywa wspólna										
	Wariant z RSS					Wariant bez RSS				

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Wariant podstawowy						216 612	0,659	328 889	-	4 662,22
OS: bez korekty crossover						214 838	0,367	584 670	77,77%	2 763,77
OS: HR (przy korekcie crossover metodą RPSFT) pochodzący z dłuższego okresu obserwacji						215 760	0,512	421 571	28,18%	3 885,82
dawka 800 mg/d (brak redukcji dawki ze względu na działania niepożądane)						265 021	0,659	402 389	22,35%	4 090,95

Uwzględnienie w obliczeniach własnych alternatywnych założeń dla:

- wariantu nieuwzględniającego korekty crossover dla OS nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie braku opłacalności kosztowej leku Nexavar w porównaniu do BSC - nastąpił wzrost wartości ICUR o odpowiednio [] z RSS i 77,66% bez RSS w perspektywie NFZ oraz o [] z RSS i 77,77% bez RSS w perspektywie wspólnej,
- zaktualizowanych wyników OS dla badania DECISION nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie braku opłacalności kosztowej leku Nexavar w porównaniu do BSC - nastąpił wzrost wartości ICUR o odpowiednio [] z RSS i 28,09% bez RSS w perspektywie NFZ oraz o [] z RSS i 28,18% bez RSS w perspektywie wspólnej,
- maksymalnej dziennej dawki sorafenibu wynoszącej 800 mg nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie braku opłacalności kosztowej leku Nexavar w porównaniu do BSC - nastąpił wzrost wartości ICUR o odpowiednio [] z RSS i 22,23% bez RSS w perspektywie NFZ oraz o [] z RSS i 22,35% bez RSS w perspektywie wspólnej

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania leku Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC), w warunkach polskich.

Analizę kosztów użyteczności porównującą sorafenib z najlepszym postępowaniem objawowym (BSC) przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (30 lat) w perspektywie NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż przy zastąpieniu BSC leczeniem sorafenibem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi w perspektywie NFZ [redacted] w wariancie z RSS oraz 328 889 PLN w wariancie bez RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] w wariancie z RSS oraz 329 013 PLN w wariancie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 PLN (aktualnym na dzień przekazania AWA), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 5 032,92 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 5 027,29 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wynik analizy, niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu RSS, ma zmiana następujących parametrów: wyliczenie OS przy użyciu modelu log-normalnego (-36%), wyliczenie OS przy użyciu modelu log-logistycznego (-30%), wyliczenie OS przy użyciu modelu Weibulla z korektą wpływu crossover metodą IPE (+31%), Czas leczenia wg średniej liczby cykli (-7%). Przyjęcie zmienionych parametrów nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. wskaźnik ICUR w każdym z wariantów jest większy niż próg opłacalności, za wyjątkiem scenariusza z wyliczeniem OS przy użyciu modelu log-normalnego w wariancie z RSS (wskaźnik ICUR wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [redacted] w wariancie z RSS i 320 540 PLN w wariancie bez RSS i jest nieco niższy niż uzyskany w analizie deterministycznej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu leczenia zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC).

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej została wyznaczona na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego oraz ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę i wypełnionej przez eksperta klinicznego. Dane uzyskane w ramach ankiety zostały wykorzystane również do określenia zmian udziału w rynku oraz liczby chorych włączanych do wnioskowanego programu lekowego w kolejnych miesiącach.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego - NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto trzyletni horyzont czasowy, który obejmował przedział czasowy od X. 2015 r. do IX.2018 r.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet porównywano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji leku Nexavar we wnioskowanym wskazaniu – chorzy z populacji docelowej otrzymują finansowane ze środków publicznych leczenie objawowe (BSC) lub radioterapię paliatywną (RTH) jako terapię dodaną do BSC.
- scenariusz nowy, zakładający refundację leku Nexavar w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu - sorafenib przejmuje udziały dotychczas stosowanych w populacji docelowej, opcjonalnych schematów leczenia: BSC i paliatywnej radioterapii.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym (warianty skrajne zostały skonstruowane w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych włączanych do programu w kolejnych miesiącach).

Na podstawie opinii eksperta założono, iż obecnie lek Nexavar nie jest stosowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie zaznaczono, iż zgodnie z danymi NFZ w latach 2012 – 2013 wydano po jednej zgodzie na rok na stosowanie sorafenibu w ramach chemioterapii niestandardowej w raku tarczycy.

Założono również finansowanie leku Nexavar we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej 1078.0 Sorafenib.

Koszty

W analizie uwzględnione następujące kategorie kosztów:

- koszty produktu Nexavar,
- koszty podania sorafenibu w programie lekowym,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia sorafenibem w programie lekowym,
- koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3.-4.,
- koszty BSC: farmakoterapii i świadczeń (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka), w okresie choroby stabilnej – w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż u pacjentów stosujących sorafenibu w ramach tej kategorii uwzględniono wyłącznie farmakoterapię towarzyszącą,
- koszty BSC: farmakoterapii i świadczeń (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka) w okresie progresji choroby,
- koszty radioterapii paliatywnej: uwzględnione w wariantcie RTH (+BSC) oraz u części chorych po progresji choroby po terapii sorafenibem.

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu kosztów leku Nexavar uwzględniono proponowany instrument podziału ryzyka. Koszty sorafenibu oszacowano z wykorzystaniem założenia intensywności dawki dobowej w badaniu DECISION równej 651 mg. Koszty związane z leczeniem sorafenibem były uwzględniane u pacjenta do wystąpienia progresji choroby.

Z uwagi na to, iż lek jest stosowany doustnie, samodzielnie przez chorego w analizie wnioskodawcy założono, iż wydanie pacjentowi leku Nexavar będzie rozliczane z częstotliwością raz na 28 dni w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”. Wnioskodawca zazaczył, iż w ramach uwzględnionej porady mogą być również realizowane inne świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w programie.

Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania we wnioskowanym programie lekowym oparto o wyznaczoną w analizie ekonomicznej wartość punktową rocznego ryczałtu w oparciu o zakres badań diagnostycznych określonych w opisie projektu programu lekowego. Dodatkowo do kosztów diagnostyki i monitorowania doliczono koszt wizyty ambulatoryjnej podczas kwalifikacji do leczenia, rozliczanej w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu, zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej i przeliczone z cyklu 28-dniowego na okres miesięczny. Koszt leczenia działań niepożądanych podczas radioterapii założono na poziomie BSC i naliczono jedynie w cyklu w którym chorych otrzymywał RTH, co wnioskodawca uznał za założenie konserwatywne.

Zużycie zasobów związanych z rutynową opieką nad chorymi z RAI-R DTC oparto wyłącznie na opinii uzyskanej od eksperta klinicznego na podstawie przeprowadzonej przez wnioskodawcę ankiety i na potrzeby BIA przeliczono koszty dla 28-dniowego cyklu modelu analizy ekonomicznej na okres miesięczny. Koszty rutynowej opieki naliczono w analizie w każdym miesiącu przebywania chorych odpowiednio w okresie wolnym od progresji (PFS) i po progresji choroby.

Koszty radioterapii paliatywnej wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia teleradioterapii paliatywnej z Katalogu radioterapii. Z uwagi na to, iż radioterapii może być realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie hospitalizacji, koszt hospitalizacji do radioterapii paliatywnej obliczono jako średni koszt ww. świadczeń, ważony ich udziałami w 2013 r. Dane dotyczące średniej wyceny oraz liczby wystąpień grup zaczerpnięto ze Statystyk JGP. Koszt radioterapii uwzględniono u wszystkich pacjentów w wariantcie RTH +BSC (jednokrotnie w 1. cyklu) oraz u 35% chorych po progresji po terapii sorafenibem. Liczbę pacjentów, u których wystąpiła progresja w kolejnych miesiącach programu obliczono w oparciu o przebieg krzywych PFS.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń przedstawionej analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oparte na badaniu ankietowym przeprowadzonym u jednego eksperta
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy (od X. 2015 r. do IX.2018 r.)
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	Założenia dotyczące udziału technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym zostały oparte na badaniu ankietowym przeprowadzonym u jednego eksperta
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono przejęcie rynku przez sorafenib + BSC w 100%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto BSC (placebo).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Na dzień zakończenia prac analitycznych nad AWA nie otrzymano danych z NFZ. W analizie BIA wnioskodawcy napisano „Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w latach 2012 – 2013 wydano po jednej zgodzie na rok na stosowanie sorafenibu w ramach chemioterapii niestandardowej w raku tarczycy. Nie ma danych dotyczących obecnego stosowania sorafenibu w zawężonej populacji wnioskowanej.”
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Założono finansowanie leku Nexavar we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej 1078.0 Sorafen b.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Wielkość populacji oparto na opinii jednego eksperta klinicznego.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

Komentarz Agencji**Źródła danych do założeń**

Oszacowanie liczebności populacji docelowej, zmian udziałów w sprzedaży, tempo włączania chorych do leczenia, czas stosowania aktywnej interwencji oraz koszty rutynowej opieki oparto na opinii wyłącznie jednego eksperta, co może wpływać na wzrost niepewności oszacowań i wyników analizy.

Oszacowania populacji docelowej

Według danych KRN prognozowana liczba zachorowań na raka tarczycy wynosi kolejno 2 528, 2 603 i 2 678 w latach 2015-2017. Zgodnie z opinią eksperta chorobowość raka tarczycy jest wielokrotnie wyższa od rocznej zachorowalności i w Polsce wynosi ok. 20 000 osób. Według publikowanych danych epidemiologicznych, zróżnicowane raki tarczycy (DTC) stanowią ok. 90% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych tarczycy (na podstawie odnalezionych publikacji w zakresie od 85% do 94-95%).

Na podstawie danych zawartych w badaniach Xing 2013 i Schlumberger 2011 przyjęto, iż zachorowalności na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie radioaktywnym jodem 4 do 5 na milion. Biorąc pod uwagę aktualną liczebność populacji Polski (38 495,7 tys. w 2013 r., stan w dniu 31. XII; GUS 2014) oraz zachorowalność w zakresie 4-5/milion osób, szacunkowa liczba rozpoznań RAI-R DTC w Polsce wynosi od 154 do 192 przypadków rocznie. Według opinii eksperta klinicznego liczba chorych opornych na leczenie szacunkowa liczebność chorych z RAI-R DTC w skali całej Polski wynosi [redacted]. Alternatywne oszacowanie epidemiologiczne przeprowadzono w oparciu o założenie, że oporność na leczenie radioaktywnym jodem rozwija się u 5-10% pacjentów z DTC wynosi ok. 100 do 200 przypadków rocznie.

Zgodnie z treścią programu lekowego, do leczenia sorafenibem kwalifikują się pacjenci w stanie progresji. W analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących odsetka przypadków w stadium progresji spośród wszystkich chorych z RAI-R DTC. W związku z tym, liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania sorafenibu określono na podstawie prognozowanej przez eksperta liczby chorych włączanych rocznie do programu. W opinii eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, w pierwszym roku po wprowadzeniu programu, leczenie sorafenibem rozpocznie [redacted], a w roku drugim i trzecim – [redacted]. Zaznaczono, iż większa liczebność chorych w pierwszym roku wynika z możliwości włączenia dodatkowo chorych aktualnie oczekujących na leczenie.

Na podstawie powyższych oszacowań założono, iż w wariantcie podstawowym całkowita liczebność populacji chorych włączonych do programu w pierwszym roku, obejmująca pacjentów oczekujących na leczenie oraz nowo zdiagnozowanych, wyniesie 60 chorych. [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami eksperta, roczna liczba nowo zdiagnozowanych przypadków postępującego RAI-R DTC, kwalifikujących się do leczenia sorafenibem, wynosi [redacted]. Uwzględniając rosnący trend zachorowalności w wariantcie podstawowym założono, że liczebność nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniesie kolejno [redacted] w pierwszym roku, [redacted] realizacji programu.

W wariantach skrajnych, tj. minimalnym i maksymalnym przyjęto odpowiednio dolne ([redacted]) i górne ([redacted]) wartości z zakresów liczebności populacji przedstawionych przez eksperta.

Dawkowanie sorafenibu

Koszty sorafenibu w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane z wykorzystaniem założenia intensywności dawki dobowej w badaniu DECISION równej 651 mg. Należy zauważyć, iż dzienna dawka sorafenibu określona we wnioskowanym programie lekowym wynosi 800 mg. W celu oceny wpływu przyjęcia maksymalnej dawki określonej w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale 5.3.2.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	353 pacjentów*
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 60 pacjentów Rok 2: 25 pacjentów Rok 3: 30 pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 60 pacjentów (w tym „populacja zastana” -40 osób oraz pacjenci diagnozowani na bieżąco – 20 osób) Rok 2: 25 pacjentów Rok 3: 30 pacjentów

* na dzień złożenia wniosku lek Nexavar był finansowany w raku wątrobowo-komórkowym oraz w raku nerki, od 1 listopada 2014 r. sorafenib jest także finansowany we wskazaniu pozarejestryjnym w ramach programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)".

Według opinii konsultanta krajowego z dziedziny endokrynologii, Prof. Andrzeja Lewińskiego, „liczba chorych spełniających kryteria włączenia do ocenianego projektu programu lekowego w Polsce jest mniejsza niż 100 pacjentów. Liczba nowych przypadków – około 20 na rok. Z uwagi na brak dostępnych danych, podane wartości są oszacowaniem własnym.” W obliczeniach własnych Agencji przetestowano zmianę wielkości populacji na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [na podst. tab. 24, tab. 26 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Nexavar [PLN]	■	■	■
Podanie leku w programie [PLN]	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	■	■	■
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	■	■	■
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	■	■	■
RAZEM [PLN]	345 121	300 702	358 902

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [na podst. tab. 24, tab. 26 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant z RSS			
Nexavar [PLN]	■	■	■
Podanie leku w programie [PLN]	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	■	■	■
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	■	■	■
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	■	■	■
RAZEM [PLN]	■	■	■
Wariant bez RSS			
Nexavar [PLN]	■	■	■
Podanie leku w programie [PLN]	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	■	■	■
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	■	■	■
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	■	■	■
RAZEM [PLN]	6 774 796	6 551 103	6 668 875

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [na podst. tab. 24, tab. 26 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant z RSS			
Nexavar [PLN]	■	■	■
Podanie leku w programie [PLN]	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	■	■	■
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	■	■	■
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	■	■	■
RAZEM [PLN]	■	■	■
Wariant bez RSS			
Nexavar [PLN]	■	■	■
Podanie leku w programie [PLN]	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	■	■	■
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	■	■	■
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	■	■	■
RAZEM [PLN]	6 429 674	6 250 402	6 309 973

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w wariantcie podstawowym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 6,4 mln PLN, 6,2 mln PLN i 6,3 mln PLN w kolejnych latach w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [na podst. tab. 28, tab. 30, tab. 32, tab. 34 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3	
Wariant z RSS					
SCENARIUSZ MINIMALNY	Nexavar [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Podanie leku w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	RAZEM [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Wariant bez RSS				
	Nexavar [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Podanie leku w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
RAZEM [PLN]	5 206 971	5 230 619	4 838 383		
Wariant z RSS					
SCENARIUSZ MAKSYMALNY	Nexavar [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Podanie leku w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	RAZEM [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Wariant bez RSS				
	Nexavar [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Podanie leku w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
RAZEM [PLN]	7 199 105	7 528 396	7 129 815		

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w:

- wariantcie minimalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 5,2 mln PLN, 5,2 mln PLN i 4,8 mln PLN w kolejnych latach w wariantcie bez uwzględnienia RSS,
- wariantcie maksymalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 7,2 mln PLN, 7,5 mln PLN i 7,1 mln PLN w kolejnych latach w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W celu oceny wpływu przyjęcia maksymalnej dawki określonej w programie lekowym i ChPL, tj. 800 mg na wyniki analizy wpływu na budżet w poniższej tabeli przedstawiono obliczenia własne Agencji.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - obliczenia własne Agencji – przyjęcie dawki 800 mg.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant z RSS			
Nexavar [PLN]			
Podanie leku w programie [PLN]			
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]			
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]			
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]			
RAZEM [PLN]			
Wariant bez RSS			
Nexavar [PLN]			
Podanie leku w programie [PLN]			
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]			
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]			
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]			
RAZEM [PLN]	+7 912 950	+7 662 965	+7 734 625

W wyniku uwzględnienia dawki określonej w programie lekowym i ChPL, tj. 800 mg inkrementalny wydatki płatnika wzrosły w stosunku do wariantu podstawowego analizy przedstawionego przez wnioskodawcę, i wyniosły odpowiednio [redacted] w kolejnych latach w wariantcie z RSS oraz 7,9 mln PLN, 7,7 mln PLN i 7,7 mln PLN w wariantcie bez RSS.

W poniższej tabeli pokazano wyniki dla populacji maksymalnej przyjętej z opinii konsultanta krajowego prof. Lewińskiego.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - obliczenia własne Agencji – przyjęcie liczebności populacji ze stanowiska eksperckiego.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant z RSS			
Nexavar [PLN]			
Podanie leku w programie [PLN]			
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]			
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]			
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]			
RAZEM [PLN]			
Wariant bez RSS			
Nexavar [PLN]			
Podanie leku w programie [PLN]			
Diagnostyka / monitorowanie w programie [PLN]			
Leczenie AE (3/4 stopień) [PLN]			
Inne (Rutynowa opieka – BSC, RTH) [PLN]			
RAZEM [PLN]	+10 867 214	+8 132 814	+6 006 309

W wyniku uwzględnienia maksymalnej populacji wskazanej przez konsultanta krajowego tj. 100 w pierwszym roku i 20 w latach kolejnych, inkrementalny wydatki płatnika wzrosły w stosunku do wariantu podstawowego analizy przedstawionego przez wnioskodawcę, i wyniosły odpowiednio [redacted] w kolejnych latach w wariantcie z RSS oraz 10,9 mln PLN, 8,1 mln PLN i 6,0 mln PLN w wariantcie bez RSS.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji

o refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu leczenia zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego - NFZ w trzyletnim horyzoncie czasowym obejmującym przedział od X. 2015 r. do IX.2018 r.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż w I roku horyzontu populacja docelowa będzie obejmowała 60 pacjentów (w tym „populacja zastana” -40 osób oraz pacjenci diagnozowani na bieżąco – 20 osób), w II 25 pacjentów, a w III roku 30 pacjentów.

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w wariancie podstawowym o [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 6,4 mln PLN, 6,2 mln PLN i 6,3 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS.

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w:

- wariancie minimalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 5,2 mln PLN, 5,2 mln PLN i 4,8 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS,
- wariancie maksymalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 7,2 mln PLN, 7,5 mln PLN i 7,1 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowane rozwiązanie: Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego fumaranu tenofowiru dizoproksylu (Viread)

Produkt leczniczy Viread jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (program: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” (MZ 22/08/2014). Produkt Viread na chwilę obecną nie posiada refundowanych odpowiedników. Lek jest bezpłatny dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatu referencyjnego spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty fumaranu tenofowiru dizoproksylu są objęte oddzielną grupą limitową „1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna”.

Wskutek wygaśnięcia ochrony patentowej dla leku Viread, zarejestrowano w Polsce pierwsze preparaty generyczne zawierające fumaran tenofowiru dizoproksylu (wg Informatora o lekach MZ, w Polsce dostępnych jest 8 produktów generycznych leku Viread; nazwy handlowe Tenofovir Zentiva – 2 preparaty i Tenofovir disoproxil Teva – 6 preparatów; stan na 3 września 2014 r.). W związku z powyższym, uznano za realistyczne założenie prawdopodobnego wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów tenofowiru w drugiej połowie 2015 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), rządowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% rządowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Viread w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leku referencyjnego tenofowiru oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 45. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatu oryginalnego zawierającego tenofowir w stanie istniejącym (brak zrefundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł] *	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań / rok	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Viread, tabl. powł., 245 mg	30 tabl.	1 587,60	1 666,98	1 666,98	14 019,16 *	103 040 832,43

*liczba zrefundowanych opakowań od stycznia do maja 2014 r. – 5 841,32 (źródło: *Komunikat DGL 29/08/2014*), ekstrapolowana proporcjonalnie na okres roczny

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi 0,22680 zł/mg.

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Viread, limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie $75\% \times 0,22680 \text{ zł/mg} = 0,17010 \text{ zł/mg}$.

Kalkulację prognozowanych wydatków płatnika w stanie aktualnym (brak zrefundowanych odpowiedników leku Viread) oraz proponowanym (po wprowadzeniu refundacji tańszych odpowiedników oryginalnego preparatu tenofowiru) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Prognozowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz uwolnione środki wynikające z wprowadzenia zrefundowanych odpowiedników leku Viread (tenofowir).

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	limit finansowania jednostki leku [zł/mg]	roczne wydatki płatnika [zł]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego - Viread)	103 040 832,43	0,22680	23 369 661
Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego		0,17010	17 527 246
uwolnione środki / rok			5 842 415

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Viread (fumaran tenofowiru dizoproksylu) wynosi **5,8 mln zł** rocznie.

Uwolnione środki przekraczają oszacowany wpływ na budżet dla wnioskowanej interwencji tylko dla wariantu z RSS natomiast nie pokrywają wyników wpływu na budżet dla wariantu bez RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2014	Rak tarczycy, wersja 2.2014	Konsensus autorów dotyczący ich poglądów obecnie przyjętych na leczenie.	Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych może być stosowana do leczenia objawowego raka tarczycy i/lub progresującego, nienadającego się do leczenia jodem radioaktywnym. Sorafenib może być rozważany dla wybranych pacjentów z przerzutującym zróżnicowanym rakiem tarczycy.
NCCN 2013	Rak tarczycy, wersja 2.2013	Zestawienie dowodów i konsensus autorów dotyczący ich poglądów obecnie przyjętych na leczenie.	W przypadku przerzutowego, nieresekcyjnego PTC, FTC lub HTC opornych na leczenie radioaktywnym jodem rozważyć małą cząsteczkowe inhibitory kinaz (w tym sorafenib) lub terapię systemową (gdy brak dostępnych badań klinicznych).
PUO 2013	Nowotwory	Opracowanie	Osoby z rozsianą i postępującą chorobą DTC oporną na leczenie RAI

	wydziałania wewnętrznego – zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych	zespołu ekspertów klinicznych	powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Wyniki badania III fazy z zastosowaniem sorafenibu wskazują na jego skuteczność w terapii opornych na leczenie RAI zróżnicowanych raków tarczycy, jednak lek nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.
ESMO 2012	Rak tarczycy - wytyczne praktyki klinicznej	Wytyczne grupy roboczej ESMO	Pacjenci z przerzutowym, opornym na standardowe leczenie DTC zaleca się włączenie do badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym sorafenibu . Chociaż wyniki wstępnych badań klinicznych inh. TKI są obiecujące i wskazują, że terapia ta może się stać leczeniem I rzutu przerzutowego, opornego raka tarczycy w najbliższej przyszłości. Terapia ta obecnie powinna być podawana jedynie w kontekście badania klinicznego.
ATA 2009	Wytyczne dla pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy oraz/lub guzkami tarczycy	Wytyczne grupy zadaniowej	Zaawansowany rak tarczycy z progresją choroby – rozważa się zastosowanie inhibitorów kinaz (w tym sorafenibu). Skuteczność sorafenibu została już wykazana podczas badań II fazy, w tym sorafenibu, podczas gdy trwają randomizowane badania kliniczne fazy III w celu wykazania poprawy przeżycia, przeżycia bez progresji lub wyższości jednej terapii nad drugą. Jednak sorafenib jeszcze nie został zatwierdzony do leczenia przerzutowego raka tarczycy.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wnioskodawca nie odnalazł żadnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Nexavar w ocenianym wskazaniu. Natomiast w odnalezionej przez Agencję rekomendacji australijskiego PBAC w 2014 r. Nexavar otrzymał negatywną decyzję w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego, postępującego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym z powodu wysokiego i obciążonego niepewnością współczynnika ICER. Sorafenib nie był przedmiotem oceny innych agencji HTA.

Tabela 48 Rekomendacje refundacyjne

Agencja HTA	sorafenib
PBAC 2014 (Australia)	<p><u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla Nexavar (sorafenibu) w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego, postępującego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywna decyzja z powodu wysokiej niepewności opłacalności leku (ang. <i>cost effectiveness</i>) oraz zdefiniowanej w niedoskonały sposób populacji czy także niepewności dot korzyści klinicznej sorafenibu. PBAC rozważa, że bardziej ograniczona populacja może odnieść korzyść ze stosowania sorafenibu (pacjenci z szybko rozwijającą się chorobą oraz z objawową progresją, gdzie prognoza jest gorsza). Ponadto PBAC rozważa, czy wzrost PFS osiągnął kliniczną istotność dla tego typu nowotworu, w przypadku braku dowodów na korzyść SOR dla przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia będąca na niekorzyść leczenia SOR.</p> <p>ICER jest wysoki i obciążony niepewnością.</p> <p>PBAC zwraca uwagę, że leczenie sorafenibem nie jest wymagane dla wszystkich pacjentów opornych na leczenie jodem (RAI) tj. dla pacjentów z wolno postępującą chorobą, bez objawów lub wolno progresującą.</p> <p>Negatywna rekomendacja nie reprezentuje ostatecznej decyzji PBAC o zaletach sorafenibu.</p> <p>Ponadto PBAC wydał także negatywną rekomendację dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zarówno w I linii leczenia (2006; 2008 r.) jak i II linii (2012, 2013 r.). Pozytywna rekomendacja dla zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego (2008).</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	+			Brak
		NCCN 2013	+			Brak
	Polska	PUO 2013	+			Inhibitory kinaz tyrozynowych zalecane do stosowania w badaniach klinicznych, jednak w tym momencie sorafenibu nie był zarejestrowany w leczeniu DTC. Wyniki III fazy badania RCT wskazują na skuteczność sorafenibu.
	Europa	ESMO 2012	+			Inhibitory TKI w badaniach klinicznych (w tym sorafenib), w tym momencie sorafenibu nie był zarejestrowany w leczeniu DTC.
	USA	ATA 2009	+			Rozważa się zastosowanie inhibitorów kinaz (w tym sorafenibu).
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2014			+	Wskaźnik ICER jest wysoki i obciążony niepewnością. Z powodu wysokiej niepewności dot. opłacalności leku, zdefiniowanej w niedoskonały sposób populacji oraz niepewności korzyści klinicznej wynikającej z leczenia sorafenibem decyzja refundacyjna jest negatywna.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania w krajach UE i EFTA Nexavar, 200 mg; 112 tabl. powł.

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	tak	100%	produkt finansowany w ramach budżetu szpitalnego	nie
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	tak	100%	brak ograniczeń	nie

W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym”

Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	tak	99,97%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Nexavar, 200 mg, 112 tabl. powł., EAN 5909990588169 refundowany jest w 4 krajach EU i EFTA (na 30 wskazanych). Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W jednym kraju (Luksemburg) finansowanie tego leku jest ograniczone w ramach budżetu szpitalnego, w pozostałych 3 krajach (Węgry, Niemcy, Austria) brak jest ograniczeń co do warunków refundacji. W wszystkich rozpatrywanych krajach brak instrumentów podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w jedynie w jednym kraju (Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹² (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianym kraju lek jest finansowany 99,97% odpłatnością, bez żadnych ograniczeń. Nie stosowany jest instrument podziału ryzyka. W Słowacji, Litwie i Grecji produkt leczniczy Nexavar nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast w pozostałych krajach nie jest dostępny w obrocie (Estonia, Łotwa, Portugalia). Nie przedstawiono danych dla Chorwacji.

11. Opinie ekspertów

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania sorafenibu w leczeniu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Andrzej Lewiński KK w dz. endokrynologii	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza nowotworowego. Skuteczność leczenia preparatem sorafenib była potwierdzona u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) – zaawansowanym miejscowo i/lub przerzutami DTC opornymi na leczenie jodem promieniotwórczym 131I. Ponadto udowodniono skuteczność leczenia u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) i zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC). Najważniejszym aspektem stanowiącym argument potwierdzający zasadność stosowania leku we wskazaniu podanym na początku formularza, jest fakt iż jest to w chwili obecnej lek najskuteczniej wydłużający przeżycie bez progresji choroby.	-	Z uwagi na udowodnioną skuteczność preparatu Sorafenib w leczeniu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym 131I (w oparciu o wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie 417 chorych) uważam, że powinna być finansowana ze środków publicznych.

Agencja zwróciła się z prośbą o opinie do sześciu ekspertów klinicznych. Wykorzystano opinię tylko konsultanta krajowego w dz. endokrynologii, który jest za finansowaniem ocenianej technologii.

¹² W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki, 112 sztuk, EAN: 5909990588169 we wskazaniu: „leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 73)”, wpłynął do Agencji dnia 22 grudnia 2014 r. pismem znak: MZ-PLA-4610-481/MP/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych. Wnioskodawca wnosi o finansowanie w ramach programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Obecnie lek Nexavar (sorafenib) w postaci doustnej finansowany jest w ramach 3 programów lekowych. Obecnie sorafenib jest refundowany z budżetu państwa w ramach 3 programów lekowych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48), leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C 22.0) oraz leczenie raka nerki (ICD-10: C 64).

Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy, 90% przypadków to rak zróżnicowany (DTC: rak brodawkowaty i pęcherzykowy oraz komórek Hurtle'a) oraz rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%), który źle rokuje. O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie RAI jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5- 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn (KRN 2011). Liczba chorych potencjalnie możliwych do zakwalifikowania wynosi mniej niż 100.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę (placebo / BSC) uznano za prawidłowy. Według eksperta klinicznego (prof. A. Lewiński), w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, dotychczas u tych chorych nie prowadzono aktywnego leczenia. Rekomendacje kliniczne zalecają udział w nowych badaniach klinicznych oraz objawowe leczenie wspomagające (BSC). BSC obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfoniary, leki przeciwbólowe oraz kortykosteroidy. Dodatkowo także paliatywną radioterapię oraz świadczenia ambulatoryjne.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 1 badanie kliniczne (DECISION) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu p.o. (SOR) z placebo (+ BSC) w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie odznaczało się wysoką wiarygodnością (5/5 punktów w skali Jadad). Ogólna charakterystyka pacjentów w badaniu z progresywnym DTC oprnym na leczenie RAI wynosi 83% analizowanych chorych (nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy u ok.10% chorych). W załączonym do wniosku projekcie programu lekowego populację będą stanowić dorośli pacjenci o przebiegu progresywnym (w czasie 14 msc przed włączeniem), potwierdzonym histologicznie DTC o udokumentowanej nieskuteczności leczenia radioaktywnym jodem stąd można stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego. Dawkowanie leków w badaniu było zgodne z określonym w ChPL oraz wnioskowanym programem lekowym.

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DECISION był PFS, który był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 msc vs 5,8 msc; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; p< 0,0001). Podobnie mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) była istotnie statystycznie dłuższa na korzyść sorafenibu (HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; p< 0,0001).

Natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) nie została osiągnięta. Dodatkowo zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ *cross-over*: RPSFT oraz IPE. Metoda RPFS wykazała istotne

statystycznie większe przeżycie całkowite na korzyść sorafenibu vs placebo, a w przypadku analizy metodą IPE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, zarówno dla punktu końcowego odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby (DCR), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu vs placebo, odpowiednio 12,2% vs 0,5% (RB= 24,61; $p < 0,0001$) oraz 54% vs 34% (RB= 1,60; $p < 0,0001$). Mediana czasu trwania częściowej odpowiedzi (CR) na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca. W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej.

W badaniu DECISION oceniano również jakość życia, wykazywała ona istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu.

W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano dłuższy PFS niż w badaniu DECISION, mediana PFS wyniosła od 14,5-18,0 - 21,0 miesięcy. Ponadto dla przeżycia całkowitego wykazano, że najdłuższą medianę OS (37,5 miesiąca) odnotowano u chorych z PTC leczonych wcześniej chemioterapią, natomiast w pozostałych dwóch podgrupach (PTC niepoddanych chemioterapii, FTC oraz HTC) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23- 24 oraz 34,5 miesiąca.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu DECISION wykazano, iż w grupie sorafenibu w porównaniu do placebo istotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, wstrzymanie/ leczenie / redukcję leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania SOR vs PLC odnośnie częstości wystąpienia zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz płyn w jamie opłucnej.

Najczęstsze działania niepożądane (> 40%) obserwowane w badaniu w grupie sorafenibu to: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Ponadto zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania leczenia. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia występujące istotnie częściej leczonych sorafenibem vs placebo to: zespół ręka-stopa, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT.

Dodatkowo, w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań kohortowych. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs wyniósł ogólnie 12,5-32,0%. Modyfikację terapii w postaci czasowego wstrzymania podawania sorafenibu zastosowano u 63-82% chorych. U 47-79% osób leczonych zastosowano redukcję dawki tego leku. Obserwowano podobne zdarzenia niepożądane o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL. Głównymi działaniami niepożądanymi, występującymi u chorych otrzymujących sorafenib, były zaburzenia skórne i tkanki łącznej w szczególności zespół ręka-stopa (13-93%), wysypka (13-80%) czy łysienie (13-79%). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały przeważnie u niewielkiego odsetka pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania leku Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC), w warunkach polskich.

Analizę kosztów użyteczności porównującą sorafenib z najlepszym postępowaniem objawowym (BSC) przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (30 lat) w perspektywie NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż przy zastąpieniu BSC leczeniem sorafenibem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi w perspektywie NFZ [redacted] w wariancie z RSS oraz 328 889 PLN w wariancie bez RSS, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] w wariancie z RSS oraz 329 013 PLN w wariancie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 PLN (aktualnym na dzień przekazania AWA), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 5 032,92 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 5 027,29 PLN w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wynik analizy, niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu RSS, ma zmiana następujących parametrów: wyliczenie OS przy użyciu modelu log-

normalnego (-36%), wyliczenie OS przy użyciu modelu log-logistycznego (-30%), wyliczenie OS przy użyciu modelu Weibulla z korektą wpływu crossover metodą IPE (+31%), Czas leczenia wg średniej liczby cykli (-27%). Przyjęcie zmienionych parametrów nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. wskaźnik ICUR w każdym z wariantów jest większy niż próg opłacalności, za wyjątkiem scenariusza z wyliczeniem OS przy użyciu modelu log-normalnego w wariancie z RSS (wskaźnik ICUR wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [redacted] w wariancie z RSS i 320 540 PLN w wariancie bez RSS i jest nieco niższy niż uzyskany w analizie deterministycznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu leczenia zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego - NFZ w trzyletnim horyzoncie czasowym obejmującym przedział od X. 2015 r. do IX.2018 r.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż w I roku horyzontu populacja docelowa będzie obejmowała 60 pacjentów (w tym „populacja zastana” -40 osób oraz pacjenci diagnozowani na bieżąco – 20 osób), w II 25 pacjentów, a w III roku 30 pacjentów.

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w wariancie podstawowym o [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 6,4 mln PLN, 6,2 mln PLN i 6,3 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS.

W wyniku objęcia refundacją leku Nexavar w ramach wnioskowanego wskazania wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrosną w:

- wariancie minimalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 5,2 mln PLN, 5,2 mln PLN i 4,8 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS,
- wariancie maksymalnym o ok. [redacted] w każdym kolejnym roku z uwzględnieniem RSS oraz o ok. 7,2 mln PLN, 7,5 mln PLN i 7,1 mln PLN w kolejnych latach w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne (PUO 2013, NCCN 2013/2014, ESMO 2012, ATA 2009) zalecają stosowanie sorafenibu w leczeniu przerzutowego, progresyjnego, opornego na leczenie RAI zróżnicowanego raka tarczycy. Jedyna odnaleziona rekomendacja refundacyjna (PBAC 2014) nie zaleca stosowanie sorafenibu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Ahmed 2011	Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2011;165(2):315-322.
Anderson 2013	Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A systematic literature review. <i>Thyroid.</i> 2013;23(4):392-407.
ATA 2009	D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. <i>et al.</i> Haugen Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. <i>Thyroid</i> , Vol. 19, N.11, 2009. http://www.thyroid.org/wp-content/uploads/publications/guidelines/thy.2009.0110.pdf [dn. 17.01.2015]
Bernet 2014	Bernet V, Smallridge R. New therapeutic options for advanced forms of thyroid cancer. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2014;19(2):225-241.
Brose 2009	Brose MS, Troxel AB, Puttaswamy K, Ma C, Keefe SM, Chalain AA, Fraker DL, Mandel SJ, Lee WM, Feldman MD, Loevner LA, O'Dwyer PJ 2009 Measurements of outcome of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 80th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, September 23–27. Short call poster 27.
Brose 2011	Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappel-er C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebocontrolled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thy-roid cancer. <i>BMC cancer.</i> 2011;11:349.
Brose 2014	Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlum-berger MJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2014.
Brose 2014a	Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, <i>et al.</i> Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois.
ChPL Nexavar 2014	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf (dn. 14 styczeń 2015 r.)
EMA 2014	European Medicines Agency. Nexavar (onrandomi). Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000690/WC500027705.pdf . (dn. 14 styczeń 2015 r.)
ESMO 2012	F. Pacini <i>et al.</i> Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012. http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii110.full.pdf+html [dn. 12.01.2015]
EudraVigilance 2014	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages . (dn. 14 styczeń 2015 r.)
FDA 2010 październik/ 2011 marzec	Nexavar (sorafenib tosylate) tablets. <i>Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)</i> – http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233695.htm [dn. 15.01.2015]
FDA 2011	Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2011. Dostępne online pod adresem: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm . (dn. 14 styczeń 2015 r.)
FDA 2011 październik	Nexavar (sorafenib). <i>Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)</i> http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm [dn. 15.01.2015]
FDA 2013	Highlights of prescribing information. Nexavar (onrandomi). Dostępne online pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s016lbl.pdf . (dn. 14 styczeń 2015 r.)
FDA 2013 czerwiec	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360014.htm [dn. 15.01.2015]
FDA 2013 grudzień	Potential Signals of Serious/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October – December 2013. http://www.fda.gov/drugs/guidancecompliance regulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm391572.htm . [dn. 15.01.2015]
FDA 2013 listopad/ 2012 sierpień	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319233.htm [dn. 15.01.2015]
FDA 2013/ 2011 październik	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm [dn. 15.01.2015]
Funakoshi 2013	Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with onrandomi: An updated systematic review and meta-analysis. <i>J Hum Hypertens.</i> 2013; 27(10):601-611.
Gupta-Abramson 2008	Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II trial of onrandomi in advanced thyroid cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26:4714-4719.
Hoftijzer 2009	Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, We jers K, Pereira AM, Huijberts M, Kapiteijn E, Rom jn JA, Smit JW. Beneficial effects of onrandomi on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. <i>Eur J Endocrinol</i> 2009;161:923-931.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials.</i> 1996;17(1):1-12.
Kapiteijn 2012	Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2012;23(1):10-18.
Kloos 2009	Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry

	J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of onrandomi in metastatic thyroid cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2009;27:1675-1684.
Lerch 2012	Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic review. <i>Drugs</i> . 2012;72(1):67-85.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of re-ports of metaanalyses of nonrandomi controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Metaanalyses</i> . <i>Lancet</i> . 1999;354(9193):1896-900.
Morden 2011	Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in onrandomi controlled trials: a simulation study. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2011;11:4.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NCCN 2013	Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2130 http://www.pennstatehershey.org/documents/101847/10424174/NCCN+Thyoid+Cancer+V2.2103+.pdf/fa771599-a350-4d52-92d8-6d4772529398 [30.01.2015]
NCCN 2014	R.M. Tuttle, R.I. Haddad et al. Thyroid Carcinoma, version 2.2014. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2014;12:1671-1680 http://www.jnccn.org/content/12/12/1671.full.pdf+html [12.01.2015]
PBAC 2014	Public Summary document – czerwiec 2014.
Pitoia 2014	Pitoia F. Response to onrandomi treatment in advanced metastatic thyroid cancer. <i>Arq Bras Endocrinol Metabol</i> . 2014;58(1):37-41.
PUO 2011	P. Rutkowski, K. Krzemieniecki. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011.
PUO 2013	K. Herman, M. Jarzab . Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013.
Schlumberger 2013	Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onrandomi in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-(RaI)refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83 rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico.
Schneider 2012	Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of onrandomi in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2012;167(5):643-650.
Schneider 2012	Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Longterm analysis of the efficacy and tolerability of onrandomi in advanced radioiodine- refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2012;167(5):643-650.
Shen 2014	Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2014;21(2):253-261.
Shen 2014	Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2014;21(2):253-261.
Szczeklik 2012	A. Szczeklik. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
Thomas 2014	Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. <i>Oncologist</i> . 2014;19(3):251-258.
Thomas 2014	Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. <i>Oncologist</i> . 2014;19(3):251-258.
Worden 2014	F. Worden. Treatment strategies for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2014, Vol. 6(6) 267–279
NICE DSU TSD14	Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from http://www.nicedsu.org.uk

14. Załączniki

1. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza problemu decyzyjnego (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
2. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
3. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014
4. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna (ostatnia aktualizacja 26.09.2014), [redacted] wersja 1.0; Kraków 2014