



Opinia nr 51/2018

z dnia 21 grudnia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka brodawkowatego tarczycy w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie.

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostały dowody naukowe odnalezione w ramach procesu oceny z 2014 r. oraz te, które zostały opublikowane po ukończeniu wspomnianej oceny. Uwzględniają one zarówno badania randomizowane, jak i jednoramienne, jednak nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranym w toku analizy komparatorem. Powyższe dowody naukowe wskazują na skuteczność sorafenibu w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia PFS oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast wyniki odnoszące się do OS nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Porównanie pośrednie sorafenibu z lenwatynibem charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami, zatem wnioski wyciągnięte na jego podstawie są obciążone znaczną niepewnością.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.



Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy (ICD-10 C 73) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (90% przypadków):
 - rak brodawkowaty;
 - rak pęcherzykowy.
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%).
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę:
 - rak rdzeniasty (5%).

Wnioskowane wskazanie nie określa, czy rak jest jodooporny, ale biorąc pod uwagę tryb zlecenia (RDTL) należy przyjąć, że jest to niejodochwytny rak brodawkowaty tarczycy.

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

Według danych zamieszczonych na stronie orphan.net zróżnicowany rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem tarczycy. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wynosi 1/10 000 mieszkańców. Około 90% przypadków stanowi nowotwór brodawkowaty. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem.

Rokowanie w przypadku raka brodawkowatego ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześniej. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, natomiast miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (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. Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy (DTC) jest lepsze u młodszych chorych.

Nieleczony rak brodawkowaty 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.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii sorafenibem w populacji pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym, brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym można wskazać przede wszystkim lenvatynib.

W związku z trybem wniosku (RDTL) oraz faktem, że lenvatynib nie jest obecnie refundowaną technologią lekową we wnioskowanym wskazaniu może on stanowić komparator dla sorafenibu stosowanego u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym

brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Należy jednak wskazać, że lenvatynib nie jest dostępny w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Nexavar zawiera substancję czynną sorafenib w postaci tabletki powlekanej w dawce 200 mg.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego, czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza oraz w unaczynieniu guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nexavar jest wskazany w leczeniu:

- raka wątrobowokomórkowego;
- chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii;
- pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Analizowane wskazanie obejmuje agresywnego, objawowego i nieoperacyjnego raka brodawkowego tarczycy. Wskazanie to jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono przeszukanie dowodów naukowych według predefiniowanych kryteriów od września 2014 roku (wcześniejsze dowody naukowe zostały zawarte w raporcie AOTM-OT-4351-41/2014). W trakcie wyszukiwania odnaleziono dowody naukowe:

- dla porównania pośredniego (metodą Buchera) sorafenib vs lenvatynib:
 - Kawalec 2016 – przegląd systematyczny do którego włączono 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*) III fazy: DECISION oraz SELECT, w których komparator dla analizowanych technologii stanowiło placebo; celem opracowania była: ocena potencjału terapeutycznego lenvatynibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. *radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RR-DTC*); Okres obserwacji wynosił: SELECT – 36 mies., DECISION – 21 mies; Interwencje stanowiły odpowiednio: DECISION: Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie N=207, placebo N=210; SELECT: Lenvatynib 24 mg raz dziennie N=261 i Placebo N=131 w 28 dniowych cyklach
 - Jakość przeglądu oceniono w skali AMSTAR na 14/16 punktów. Punktu nie przyznano za brak informacji o źródle finansowania badań włączonych do analizy, brak szczegółowego odniesienia się do wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy.
- dla sorafenibu:
 - Donato 2018 - 2 badania spośród 59 włączonych do przeglądu dotyczyły terapii sorafenibem (Klein Hesselink 2015, Brose 2014) oraz 2 badania dotyczyły terapii

lenvatynibem (Schlumberger 2015, Brose 2017); celem opracowania był: przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych, zaawansowanych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego DTC;

Jakość przeglądu oceniono w skali AMSTAR na 6/16 punktów. 4 punkty nie zostały przyznane z powodu braku przeprowadzenia metaanalizy, jednak w przypadku rozpatrywanego problemu, nie była ona możliwa. Punktację obniżono również ze względu na brak szczegółowych informacji o wynikach przeprowadzonego wyszukiwania (brak informacji o usunięciu duplikatów, brak listy odrzuconych badań), Jednocześnie w przeglądzie nie przeprowadzono oceny ryzyka popełnienia błędów w badaniach.

- Klein Hesselink 2015 – 8 badań spośród 22 włączonych do przeglądu dotyczyło sorafenibu, z czego 7 populacji pacjentów ze zróżnicowanym nowotworem tarczycy (DTC); Celem opracowania był: przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania różnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) w nowotworach tarczycy oraz podsumowanie danych dotyczących odpowiedzi i toksyczności TKI u pacjentów z nowotworami tarczycy.

Jakość przeglądu oceniono w skali AMSTAR na 13/16 punktów. Powyższa ocena może być błędna, ze względu na fakt, iż w przypadku 3 pytań nie przydzielono punktów ze względu na brak dostępu do suplementu, w którym prawdopodobnie zostały przedstawione dane niezbędne do przeprowadzenia oceny.

Badania włączone do oceny z 2014 roku (AOTM-OT-4351-41/2014):

- Badanie RCT – DECISION, gdzie porównano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym;
- Badania jednoramiennie: Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 (publikacje Hoftijzer 2009 oraz Schneider 2012), Kloos 2009 i Pitoia 2014 (5-6/8 pkt wg NICE);

Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) z badania DECISION, nieuwzględnione w przeglądach systematycznych – Brose 2016 (publikacja w formie abstraktu). Okres obserwacji wynosił od 9 do 36 miesięcy.

W analizie posłużono się parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;

Skuteczność

Kawalec 2016

W odniesieniu do PFS odnotowano niższe o 64% prawdopodobieństwo wydłużenia PFS w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do lenvatynibu – HR=0,36; 95% CI (0,22; 0,57).

W ramach punktów końcowych odnoszących się do OS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Donato 2018

W badaniu DECISION odnotowano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do:

- Wydłużenia PFS w grupie stosującej sorafenib względem placebo (PLC) (mediana wynosiła odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca);
- Odsetka odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, który był wyższy w grupie stosującej sorafenib względem PLC (odpowiednio 12,2 vs 0,5%).

Korzyści ze stosowania terapii odnieśli przede wszystkim pacjenci z przerzutami do płuc. W przypadku przerzutów do kości uzyskano niewielką odpowiedź.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do OS.

Klein Hesselink 2015

Obiektywna odpowiedź na leczenie (definiowana jako: CR - całkowita odpowiedź, ang. complete response oraz PR - odpowiedź częściowa, ang. partial response) wyrażona jako odsetek pacjentów z odpowiedzią wyniosła:

- W grupach pacjentów stosujących sorafenib (7 badań – 370 pacjentów): 17% (95% CI: 12; 24);
- W grupach kontrolnych (2 badania – 283 pacjentów): 0,4% (95% CI: 0; 2).

Korzyść kliniczna (CR + PR + utrzymująca się SD (choroba stabilna, ang. stable disease)) wyrażona jako odsetek pacjentów wyniosła:

- W grupach pacjentów stosujących sorafenib (4 badania – 306 pacjentów): 53%, (95% CI: 48; 59);
- W grupach kontrolnych (2 badania – 283 pacjentów): 33%, (95% CI 28; 39).

Podsumowanie wyników z analizy przeprowadzonej w 2014 r.

W badaniu randomizowanym DECISION w odniesieniu do:

- Mediany PFS - odnotowano istotne statystycznie niższe o 41% prawdopodobieństwo wydłużenia PFS w grupie stosującej placebo w porównaniu do sorafenibu – HR=0,59 (95% CI: 0,45; 0,76);
- Mediany czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) - odnotowano istotne statystycznie niższe o 44% prawdopodobieństwo dłuższego TTP w grupie stosującej PLC w porównaniu do sorafenibu: HR=0,56 (95% CI: 0,43; 0,72);

Dla punktów końcowych odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść sorafenibu vs placebo, a mediana czasu trwania częściowej odpowiedzi na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca. Nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej.

W badaniu DECISION wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Różnice te wynosiły odpowiednio

- FACT-G: -3,45
- EQ-5D: -0,07
- EQ-5D VAS: -6,75

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 jakości życia związanej ze stanem zdrowia 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.

Wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że mediana PFS wynosiła odpowiednio w poszczególnych badaniach:

- Hoftizjer 2009 - 18,0 (zakres: 7; 29) miesięcy u pacjentów z DTC;
- Gupta-Abramson 2008 - 21,0 miesięcy (brak danych odnośnie zakresu);
- Kloos 2009:
 - 16,0 (zakres: 8; 27,5) miesięcy w grupie pacjentów leczonych chemioterapią;
 - 10,0 (zakres: 4; 28) miesięcy w grupie pacjentów nieleczonych chemioterapią.

Najdłuższą medianę OS – 37,5 miesiąca (zakres: 4; 42,5) odnotowano u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy poddanych wcześniej chemioterapii. W podgrupie pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy niepoddanych chemioterapii mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23 (18; 34) – 24,2 (11; 37,5) miesiąca (Kloos 2009). W badaniu Schneider 2012 mediana OS wyniosła 34,5 miesiąca (zakres: 19; 50).

W najbardziej aktualnym na czas przygotowywania analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-41/2014 przeglądzie Shen 2014, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu u chorych z DTC, opornym na terapię RAI, uwzględniającym omawiane powyżej badania, wykazano, że sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, z opornością na radioterapię jodem promieniotwórczym.

Dodatkowe dane dotyczące OS w badaniu DECISION

Autorzy badania Brose 2016 jako wnioski z przeprowadzonej analizy wskazali, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT (ang. Intent to treat) istnieje trend wskazujący na dłuższe OS w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. Trend ten jest widoczny w różnych punktach czasowych. Oszacowania z dostosowaniem uwzględniającym metodę cross-over sugerują, że rzeczywisty wpływ leczenia na przeżycie całkowite może być wyższy niż obserwowany w populacji ITT. Autorzy wskazali również, iż powyższe wyniki mają charakter eksploracyjny.

Bezpieczeństwo

Kawalec 2016

Profil bezpieczeństwa sorafenibu oraz lenwatinibu jest zbliżony.

Odnotowano 69% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie lenwatinibu w porównaniu do grupy stosującej sorafenib: RR=1,69 (95%CI 1,69; 9,6);

Sorafenib istotnie statystycznie częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż lenwatinib (ryzyko względne łysienia w grupie lenwatinibu było o 67% mniejsze niż w grupie sorafenibu - RR = 0,33 (0,12 – 0,94) (model efektów losowych)) i istotnie statystycznie rzadziej do rozwoju nadciśnienia tętniczego (ryzyko względne nadciśnienia w grupie lenwatinibu było ponad dwukrotnie większe niż w grupie sorafenibu - RR = 2,31 (1,18 – 4,53) (model efektów losowych)).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi technologiami w zakresie: biegunki, nudności, zmęczenia, osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopą), wysypki, dysfonii, zaparc, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.

Donato 2018

W grupach otrzymujących sorafenib zdarzenia niepożądane oraz konieczność redukcji dawki/przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia były bardzo częste. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION były: reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała i nadciśnienie.

Klein-Hesselink 2015

Odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki lub zaprzestania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł:

- W grupach otrzymujących sorafenib (3 badania – 255 pacjentów) – 67% (95% CI: 61; 73);
- W grupach kontrolnych (2 badania – 283 pacjentów) – 8% (95% CI: 5; 12).

Odsetek pacjentów z reakcją skórną ręka-stopa wyniósł:

- W grupach otrzymujących sorafenib (3 badania – 255 pacjentów) – 76% (95% CI: 71; 81);
- W grupach kontrolnych (1 badanie – 210 pacjentów) – 10% (95% CI: 6; 14).

Odsetek pacjentów z biegunką wyniósł:

- W grupach otrzymujących sorafenib (3 badania – 255 pacjentów) – 66% (95% CI: 60; 72);
- W grupach kontrolnych (2 badania – 283 pacjentów) – 16% (95% CI: 12; 20).

Odsetek pacjentów, u których występowały mdłości/wymioty wyniósł:

- W grupach otrzymujących sorafenib (2 badania – 238 pacjentów) – 19% (95% CI: 15; 25);
- W grupach kontrolnych (2 badania – 283 pacjentów) – 12% (95% CI: 9; 17).

Podsumowanie wyników z analizy przeprowadzonej w 2014 r.

W badaniu DECISION wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem o 13 %: RR=1,13 (95% CI: 1,07; 1,20);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem o 41%: RR=1,41 (95% CI: 1,06; 1,89);
- wstrzymania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ponad 2,5 krotnie: RR=2,56 (95% CI: 2,01;3,31);
- zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych blisko 5-krotnie: RR=4,92 (95% CI: 2,41; 10,16);
- zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ponad 7-krotnie: RR=7,07 (95% CI: 4,61; 11,02).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniu w grupie pacjentów przyjmujących sorafenib należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania leczenia.

W większości przeglądów profil bezpieczeństwa sorafenibu był podobny. Większość działań niepożądanych to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Działania niepożądane 3.- 4. stopnia obserwowane były rzadko – u ok. 6% pacjentów przyjmujących sorafenib.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL Nexavar przedstawiono bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Nexavar (200 mg sorafenibu) podawanego pacjentom z rakiem wątrobowokomórkowym, nerkowokomórkowym i zróżnicowanym rakiem tarczycy.

W ChPL dookreślono, że działaniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często $\geq 1/10$ są: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofostatemia, krwotok, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból, gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy;
- często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ są: zapalenie mieszków włosowych, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia, depresja, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, szумы uszne, zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał, nagłe zaczerwienienie, wyciek z nosa, dysfonia, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, dysfagia, choroba refleksowa przełyku, rogowiak kolczysto komórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza, ból stawów, skurcze mięśni, niewydolność nerek, białkomocz, zaburzenia erekcji, astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.

W ChPL produktu Nexavar jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazano: toksyczność dermatologiczną, nadciśnienie tętnicze, hipoglikemię, krwotok, niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał, wydłużenie odcinka QT, perforację przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby, powikłania gojenia się ran, interakcje lekowe.

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa sorafenibu:

- FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)) - Sorafenib został oznaczony jako *Most-DILI-concern drug*, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar.
- WHO (Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)) - Odnaleziono informację o 56 155 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Nexavar. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9166), w tym głównie biegunka (3811/ 9166, 42%) i mdłości (1606/ 9166, 18%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9064), w tym przede wszystkim rumień i zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp (2924/ 9064, 32%) oraz wysypka (2058/ 9064, 23%). Odnotowano również wiele zgłoszeń reakcji niepożądanych z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7479), w ramach których najczęściej zgłaszano zmęczenie (1862/ 7479, 25%), osłabienie (1351/ 7479, 18%) oraz zgony (1106/ 7479, 15%).
- ADRR (European database of suspected adverse drug reaction reports) - Odnaleziono informację o 9999 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do listopada 2018 r. dla produktu leczniczego Nexavar. Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 70,9% i 23% zgłoszeń.¹ 47,9% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat. Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 21 585. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3145),

¹ Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)

reakcji z grupy *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy* (2781) oraz zaburzeń żołądka i jelit (2742).

Nie odnaleziono komunikatów na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz EMA (Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Nexavar. EMA określiła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka jako pozytywną.

W oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, Europejskiej Agencji Leków (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use)) zarekomendował dopuszczenie sorafenibu do stosowania u pacjentów z progresywnym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jednocześnie Komitet zaznaczył konieczność rozważenia prognozy u indywidualnego pacjenta, uwzględniając maksymalny rozmiar zmiany, objawy związane z chorobą i współczynnik progresji. Ponadto CHMP zaznaczył, iż ryzyko związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych może zostać zminimalizowane dzięki odpowiedniej ocenie i monitorowaniu objawów występujących u pacjentów oraz ewentualnemu czasowemu przerwaniu terapii lub redukcji dawki.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem.

Na wiarygodność analizy wpływają ograniczenia:

- Słowa kluczowe zastosowane w wyszukiwaniu jak i kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego Donato 2018 w zakresie interwencji wskazywały „nowe” i „zaawansowane” technologie, co może powodować pominięcie publikacji gdzie nie zastosowano takich określeń w stosunku do interwencji i wpływać na brak odnalezienia wszystkich publikacji dotyczących inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym sorafenibu i lenwatynibu;
- możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w publikacji Kawalec 2016 budzi wątpliwości. Wprawdzie autorzy przeglądu zwrócili uwagę na konieczność interpretowania otrzymanych wyników z ostrożnością, jednakże jak wskazano w dokumencie NICE z 2017 r. – Multiple Technology Appraisal – Lenvatynib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radiactive iodine, grupa oceniająca (Assessment Group) zwróciła uwagę, iż istnieją obawy czy dane z prób SELECT i DECISION mogą zostać włączone do tej samej sieci porównań. Przede wszystkim wskazano na różnice między charakterystykami włączanych do badań populacji. Ponadto analiza danych PFS metodą Kaplana-Meiera, wykazała, że profil ryzyka dla grup otrzymujących placebo w badaniu SELECT i DECISION nie był porównywalny. Co więcej grupa oceniająca uznała, iż dla większości danych dotyczących przeżycia w obu badaniach nie było spełnione założenie o proporcjonalności hazardu;
- sposób zaprojektowania badania DECISION metodą grup naprzemiennych, a co za tym idzie fakt włączania pacjentów z ramienia placebo do terapii sorafenibem w przypadku wystąpienia progresji choroby wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Ponadto na niepewność analizy mają takie ograniczenia jak:

- w przeglądach systematycznych włączonych do analizy nie przedstawiono wyników odrębnie dla populacji z rakiem brodawkowatym tarczycy.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki dot. skuteczności z badania SELECT porównującego lenvatynib vs placebo wskazują, że:

- Lenvatynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 18,3 vs 3,6 miesiąca);
- W ramach OS odnotowano różnice istotne statystycznie jedynie w analizie w podgrupach u pacjentów starszych, niemniej w tej grupie pacjentów dochodziło do częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- Odsetek odpowiedzi definiowanej jako najlepsza obiektywna odpowiedź (CR lub PR) wg kryteriów RECIST w przypadku stosowania lenvatynibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (64,8 (w tym 4 przypadki odpowiedzi całkowitej) vs 1,5%); szansa odpowiedzi była ponad 28-krotnie wyższa w grupie lenvatynibu niż w grupie placebo - iloraz szans wynosił OR = 28,87 95% CI(12.46 to 66.86);
- Progresja choroby wystąpiła u 6,9% chorych stosujących lenvatynib i 39,7% pacjentów w grupie placebo.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenvatynib, co doprowadziło do przerwania leczenia u 14,2% pacjentów (w grupie placebo terapię przerwało 2,3% pacjentów). Sześć spośród 20 zgonów, do których doszło podczas badania zostało powiązanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu SELECT były: nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologię alternatywną dla sorafenibu uznano: lenvatynib.

Zgodnie ze zleceniem MZ cena hurtowa brutto 1 opakowania Nexavar (112 tabletek) wynosi [REDACTED]. Cena hurtowa brutto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r wynosi 14 334,33 PLN, natomiast zgodnie z aktualnymi danymi DGL [REDACTED]. Cena przedstawiona w zleceniu jest zatem [REDACTED] od ceny z Obwieszczenia MZ, oraz [REDACTED] od ceny obliczonej na podstawie danych DGL (lek jest obecnie refundowany w innych wskazaniach niż analizowane).

Koszt 3 cykli terapii (u 1 pacjenta) produktem leczniczym Nexavar wyniesie około [REDACTED] dla płatnika publicznego, natomiast koszt leczenia produktem leczniczym Lenvima (zawierającym lenvatynib) około 62 tys. PLN. Należy mieć na uwadze, że dane dotyczące kosztu produktu leczniczego Lenvima zostały przyjęte na podstawie informacji pochodzących z publikacji NICE 2018, gdzie koszt 1 opakowania dla produktu Nexavar jest również znacznie wyższy niż ten podany w zleceniu MZ dla tego leku.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że dane dotyczące kosztów leczenia alternatywną technologią zostały uwzględnione na podstawie publikacji NICE 2018, dot. kosztów wykazanych na potrzeby oceny w warunkach brytyjskich, które mogą być odmienne od polskich.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii eksperta na 100 pacjentów.

Przyjęto, że leczenie sorafenibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci z agresywnym, nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku).

Uwzględniając koszty 3 cykli terapii oraz liczbę pacjentów należy wskazać, że wpływ na budżet płatnika publicznego sięgnie około [REDACTED].

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia zostały oparte na danych pochodzących z subiektywnej opinii eksperta klinicznego i nie mogły zostać zweryfikowane na podstawie innych źródeł danych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka tarczycy:

- Jarzęb 2018 –Rekomendacja Polskich Towarzystw Naukowych
- SIE (Italian Society of Endocrinology (wł. Società Italiana di Endocrinologia) 2018 – rekomendacja Włoskich Towarzystw Naukowych;
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2018 – Stany Zjednoczone;
- NCI (National Cancer Institute) 2018 – Stany Zjednoczone;
- ATA (American Thyroid Association) 2015 – Stany Zjednoczone.

Ponadto, uwzględniono rekomendacje brytyjskie dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatynibu w terapii raka tarczycy (NICE 2018).

Wszystkie wytyczne wskazują na sorafenib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Wytyczne opublikowane do 2014 r. uwzględnione w AWA AOTM-OT-4351-41/2014 (Polska Unia Onkologii - PUO 2013, NCCN 2013/2014, European Society for Medical Oncology - ESMO 2012, ATA 2009) wskazują na możliwość rozważenia sorafenibu w leczeniu przerzutowego, progresyjnego, opornego na leczenie jodem radioaktywnym, zróżnicowanego raka tarczycy.

Jako inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w I rzucie obok sorafenibu wymienia się lenwatynib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2018, określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.11.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4957.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy oraz raportu nr OT.422.47.2018 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych