

Opinia nr 31/2019

z dnia 12 kwietnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: 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 pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: 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 pęcherzykowego tarczycy w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Nexavar był oceniany przez Agencję w zbliżonym wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD 10: C73) w ramach ratunkowego dostępu technologii lekowej i otrzymał pozytywną opinię.

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostały dowody naukowe odnalezione w ramach procesu oceny z 2014 r. dotyczącego szerszego wskazania oraz te, które zostały opublikowane po tej dacie. Uwzględniają one zarówno badania randomizowane, jak i jednoramienne, jednak nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranym w toku analizy komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że lenvatynib wybrany na komparator, nie jest obecnie dostępny w Polsce. Ponadto, jedynie niewielki odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach dotyczył zawężonego we wniosku wskazania. Większość wyników odnosiło się do zróżnicowanego raka tarczycy, który stanowi szersze wskazanie od wnioskowanego. Powyższe dowody naukowe wskazują na skuteczność sorafenibu we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy 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. Ponadto wyniki

odnoszące się do zawężonego wnioskiem wskazania, nie umożliwiają wyciągnięcie wniosku o skuteczności terapii. 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 pęcherzykowy 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:
 - rak zróżnicowane (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*):
 - rak brodawkowaty (PTC, ang. *papillary thyroid cancer*);
 - rak pęcherzykowy (FTC, ang. *follicular thyroid cancer*).
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%).
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę:
 - rak rdzeniasty (5%).

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).

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

Szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 2924 u kobiet. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła.

Według danych zamieszczonych na stronie orphan.net zróżnicowany rak tarczycy (DTC) jest najczęstszym nowotworem tarczycy. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wynosi 1/10 000 mieszkańców. Około 12% przypadków DTC stanowi nowotwór pęcherzykowy. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem.

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, 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.

Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już gorsze i mimo leczenia ok. 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii sorafenibem w populacji pacjentów z rozpoznaniem rakiem pęcherzykowym można wskazać lenwatynib.

W związku z trybem wniosku (RDTL) oraz faktem, że lenwatynib nie jest obecnie refundowaną technologią lekową we wnioskowanym wskazaniu może on stanowić komparator dla sorafenibu, należy jednak wskazać, że lenwatynib nie jest obecnie 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 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:

- dla porównania pośredniego (metodą Buchera) sorafenib vs lenwatynib:
 - 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 lenwatynibu 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: lenwatynib 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 dotyczyło terapii sorafenibem (Klein Hesselink 2015, Brose 2014) oraz 2 badania dotyczyły terapii lenwatynibem (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 błędu 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 jednoramienne: 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;
- RB – ang. *relative benefit*, względna korzyść.

Skuteczność

I. Wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania

DECISION

Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy.

Kloos 2009

W subpopulacji pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy oraz rakiem tarczycy komórek Hurthle'a (FTC+HCC):

- mediana PFS wyniosła 4,5 miesiąca;
- mediana OS wyniosła 24,2 miesiąca.

II. Wyniki dla szerszej populacji

Kawalec 2016

Dla porównania sorafenib vs lenwatynib w odniesieniu do PFS odnotowano niższe o 64% prawdopodobieństwo wydłużenia PFS w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do lenwatynibu – HR=0,36 (95% CI: 0,22; 0,57).

W ramach punktów końcowych odnoszących się do OS, obiektywnej oceny odpowiedzi ocenionej za pomocą parametru RB, oraz kontroli choroby ocenianej za pomocą RB 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.

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 lenwatynibu jest zbliżony.

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

Sorafenib istotnie statystycznie częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż lenwatynib (ryzyko względne łysienia w grupie lenwatynibu 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 lenwatynibu 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-stop), 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 niepożadanymi raportowanymi w badaniu DECISION były: reakcja skórna ręka-stop, 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, szumy 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), 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.

¹ Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem. Ponadto, włączone do analizy badania nie uwzględniały wyników odrębnie dla wnioskowanej populacji tj. pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy.

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 radioactive 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;
- W badaniu DECISION raka pęcherzykowego zdiagnozowano jedynie u 6,3% pacjentów z grupy sorafenibu i u 9% pacjentów z grupy placebo, zatem grupa tych pacjentów stanowiła niewielki odsetek, co ogranicza wnioskowanie oraz możliwość oceny istotności statystycznej różnic;
- 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).

Efektywność technologii alternatywnych

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

- Lenwatynib 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 lenwatynibu 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 lenwatynibu 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 lenwatynib i 39,7% pacjentów w grupie placebo.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenwatynib, 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.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty. W związku z tym, że podana cena w zleceniu Ministra Zdrowia, jest wyższa od ceny określonej Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, cena ze zlecenia MZ nie została uwzględniona w opracowaniu Agencji.

Koszt brutto 3 cykli terapii wynosi:

- uwzględniając cenę zgodnie z obwieszczenia MZ z dnia 27.02.2019 – 43 002,99 zł;
- uwzględniając cenę zgodnie z komunikatem DGL za okres styczeń-listopad – 26 237,36 zł.

Koszt brutto rocznej terapii wynosi:

- uwzględniając cenę zgodnie z obwieszczenia MZ z dnia 27.02.2019 – 172 011,96 zł;
- uwzględniając cenę zgodnie z komunikatem DGL za okres styczeń-listopad – 104 949,45 zł.

Zgodnie z raportem NICE 2018, gdzie porównano leki Nexavar i Lenvima (produkt leczniczy zawierający lenvatynib), koszt 3 cykli terapii wyniesie :

- dla produktu Nexavar – 53 326,51 zł;
- dla produktu Lenvima – 64 277,01 zł.

Powyższe koszty zostały przeliczone na polską walutę na podstawie aktualnego kursu NBP z dnia 25.03.2019 r.

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 ekspertów od 10 do 70 pacjentów rocznie. Do obliczeń przyjęto średnią z tych szacunków (35 osób) oraz założono, że leczenie sorafenibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku).

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku wg ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL oraz na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ.

Koszt brutto 3 cykli terapii wynosi z uwzględnieniem 35 pacjentów wyniesie:

- uwzględniając cenę zgodnie z obwieszczenia MZ – 1 505 105 zł;
- uwzględniając cenę zgodnie z komunikatem DGL – 918 308 zł.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że obliczenia zostały oparte na danych pochodzących z opinii ekspertów klinicznych 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).

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 7.03.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1201.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) oraz raportu nr OT.422.26.2019 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.