



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Nexavar (sorafenib)**

**we wskazaniu:**

rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73)

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.34.2019

Data ukończenia: 6 maja 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer AG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer AG) 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. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bayer AG).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>ADRR</b>	Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych niepożądanych reakcji polekowych (ang. adverse drug reaction reports)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATA</b>	American Thyroid Association
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BAC</b>	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use,)
<b>DGL</b>	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>DTC</b>	Zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	European public assessment report
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HCC</b>	Rak z komórek Hurthla tarczycy
<b>IPE</b>	Metoda korekcji: iterative parameter estimation
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>ITT</b>	Populacja intention-to-treat
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>LEN</b>	Lenwatinib
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang odds ratio)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PUO</b>	PUO – Polska Unia Onkologiczna
<b>QALY</b>	Liczba lat życia skorygowana jego jakością
<b>RAI</b>	Jod radioaktywny

<b>RB</b>	Względna korzyść (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi nowotworów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
<b>RR</b>	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. relative risk reduction),
<b>RPSFT</b>	Metoda korekcji: rank preserving structural failure time
<b>RR-DTC</b>	Zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer)
<b>SIE</b>	Italian Society of Endocrinology (wł. Società Italiana di Endocrinologia)
<b>SOR</b>	Sorafenib
<b>TKI</b>	Inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Analiza kliniczna .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
6.2.1. Ocena jakości przeglądów włączonych do analizy i ograniczenia analizy .....	16
6.3. Wyniki.....	16
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	23
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>27</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>33</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>35</b>
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	35
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem .....	37

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

15.04.2019 r., znak pisma: PLD.46434.1889.2019.1.AK

---

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
  - Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg

- Wnioskowane wskazanie:

Rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73)

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- 43 002,99 PLN – koszt 3 opakowań produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) po 112 tabl., 3 miesiące leczenia.
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5.04.2019 r., znak PLD.46434.1889.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 15.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Nexavar obejmują leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hurthla) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W zleceniu MZ zawarto informację, że dotychczas u pacjenta nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131.

Lek Nexavar był oceniany w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73) oraz rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73). W obu ww. wskazaniach lek Nexavar uzyskał pozytywne opinie Rady Przejrzystości (odpowiednio opinia nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r. oraz opinia nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r.) oraz pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji (odpowiednio opinia nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. oraz opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r.). Odnalezione w ramach opracowań nr OT.422.47.2018 oraz OT.422.26.2019 dowody naukowe dotyczyły efektywności klinicznej sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, a więc wskazania szerszego, do którego zalicza się zarówno raka pęcherzykowego, raka brodawkowego jak i raka z komórek Hurthla.

Sorafenib był również przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” – wskazanie szersze niż określone w obecnym zleceniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w tym przypadku były negatywne.

### Problem zdrowotny

Rak tarczycy z komórek Hurthla (HCC) jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. 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.

### Technologie alternatywne

Odnalezione wytyczne wskazują na sorafenib lub lenwatynib jako terapie zalecane w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym HCC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jako alternatywną technologię dla terapii sorafenibem przyjęto w związku z tym lenwatynib, który nie jest obecnie refundowany w Polsce. W przypadku chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatynibu, wytyczne wskazują najlepszą terapię wspomagającą (BSC) jako jedyną alternatywną opcję.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących sorafenibu stosowanego wyłącznie w raku oksyfilnym (z komórek Hurthla) tarczycy, ani też nowszych badań dotyczących sorafenibu stosowanego w raku tarczycy ogółem, niż te, które zostały przedstawione w raporcie OT.422.26.2019.

W ww. raporcie przedstawiono dowody skuteczności sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, a więc we wskazaniu obejmującym wnioskowane wskazanie. W niniejszej analizie zdecydowano się zatem przedstawić wyniki opisane w poprzednich opracowaniach Agencji dot. stosowania sorafenibu w raku tarczycy (raport OT.422.26.2019 i AWA AOTM-OT-4351-41/2014). Tam gdzie było to możliwe podano wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z HCC.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT – DECISION, w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo

zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W RCT wykazano IS dłuższe PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76;  $p < 0,0001$ ). Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo była istotna statystycznie również w subpopulacji pacjentów z HCC. Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Wykazano IS różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

W badaniach jednoramiennych mediana PFS u leczonych sorafenibem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) wynosiła od 58 tygodni (Hoftijzer 2009) do 21 miesięcy (Gupta-Abramson 2008). W badaniu Kloos 2009 mediana PFS pacjentów leczonych sorafenibem wyniosła 4,5 miesiąca w łącznej subpopulacji pacjentów z rakiem tarczycy z komórek Hurthle'a oraz pęcherzykowym rakiem tarczycy (HCC+FTC). Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 24,2 miesiąca.

Odnaleziono również 3 przeglądy systematyczne. W przeglądach Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż sorafenib wpływa na wydłużenie PFS w porównaniu do placebo. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione. W przeglądzie Kawalec 2016 wskazano, iż istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność zarówno sorafenibu jak i lenwatynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, z istotną statystycznie różnicą w PFS na korzyść lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu.

Jako ograniczenie analizy należy wziąć pod uwagę fakt, iż w badaniu DECISION subpopulacja pacjentów z rakiem tarczycy z komórek Hurthle'a stanowiła jedynie 17,9% pacjentów w grupie sorafenibu i u 17,6% pacjentów w grupie placebo, a w badaniu Kloos 2009 było to 19%, ale wśród tych pacjentów byli również chorzy z pęcherzykowym rakiem tarczycy, który wg najnowszych wytycznych powinien być traktowany jako osobny rodzaj raka tarczycy.

### **Bezpieczeństwo**

W przeglądzie Kawalec 2016 profil bezpieczeństwa sorafenibu i lenwatynibu został uznany za akceptowalny i porównywalny. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim sorafenib IS częściej niż lenwatynib prowadził do łysienia, natomiast w istotnie statystycznie mniejszym stopniu prowadził do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

W przeglądzie Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znaczącą toksycznością. Według przeglądu Donato 2018 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION (sorafenib vs placebo) były: reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie, natomiast w badaniu SELECT (lenwatynib vs placebo): nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Nexavar w ramach terapii ratunkowej oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii (1 cykl) jednego pacjenta wyniesie około 14,3 tys. zł w przypadku uwzględnienia ceny leku wg zlecenia MZ oraz ok. 8,7 tys. zł wg ceny DGL. Koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie odpowiednio ok. 43 tys. zł i 26,2 tys. zł.

Ponieważ lenwatynibu nie ma obecnie na rynku polskim, w celu porównania kosztów leczenia z sorafenibem, zestawiono koszty obu leków przedstawione w wytycznych NICE 2018. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie sorafenibem generuje niższe koszty niż terapia lenwatynibem (odpowiednio 53,1 tys. zł vs 64 tys. zł).

Do oszacowania liczebności populacji pacjentów w analizowanym wskazaniu (10 osób), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię w ramach RDTL wykorzystano opinię eksperta klinicznego, prof. A. Lewińskiego. Założono również, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez pełne 3 cykle. Oszacowany w ten sposób koszt dla płatnika publicznego wyniesie ok. 1,7 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny ze zlecenia MZ oraz ok. 1 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL. Jest to jednak oszacowanie obarczone niepewnością ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 5.04.2019 r., znak PLD.46434.1889.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 15.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg,

we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W informacjach dodatkowych dołączonych do zlecenia wskazano, iż dotychczas u pacjenta nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131. Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar, obejmującym leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hurthla) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Lek Nexavar był oceniany w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) oraz rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73). W obu ww. wskazaniach lek Nexavar uzyskał **pozytywne** opinie Rady Przejrzystości (odpowiednio opinia nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r. oraz opinia nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r.) oraz **pozytywną** rekomendację Prezesa Agencji (odpowiednio opinia nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. oraz opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r.). Odnalezione w ramach opracowań nr OT.422.47.2018 oraz OT.422.26.2019 dowody naukowe dotyczyły efektywności klinicznej sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, a więc wskazania szerszego, do którego zalicza się zarówno raka pęcherzykowego, raka brodawkowego jak i raka z komórek Hurthla.

Jako uzasadnienie pozytywnych rekomendacji podano, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii sorafenibem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, natomiast porównanie pośrednie z lenwatinibem obarczone jest znaczną niepewnością.

Sorafenib był również przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” – wskazanie szersze niż określone w obecnym zleceniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w tym przypadku były **negatywne**. W uzasadnieniu stanowiska RP wskazano, że *ten drogi lek nie zwycięża choroby, tylko najwyżej przedłuża przeżycie bez progresji, powodując u większości leczonych ciężkie objawy niepożądane, prowadzące u ¼ leczonych do przerwania kuracji. Umiarkowanej jakości dowody naukowe nie potwierdzają przekonującej skuteczności klinicznej sorafenibu w porównaniu ze zwykłym leczeniem wspomagającym (best supportive care) i nie uzasadniają wysokich kosztów terapii, znacznie przekraczających próg kosztowej efektywności dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)*. Negatywną rekomendację Prezesa Agencji uzasadniono następująco: *wyniki oceny technologii medycznej wskazują na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego związanego z zastosowaniem leku Nexavar w terapii zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii*.

Jednocześnie nadmienić należy, iż 30.12.2013 r. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za **niezasadne usunięcie** z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Świadczenie obejmowało m.in. leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. W ww. stanowiskach wskazano jako uzasadnienie, iż dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania DECISION, przedstawione w 2013 r., potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 C 73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

#### Definicja

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
  - raki zróżnicowane (DTC, differentiated thyroid cancer):
    - rak brodawkowaty (PTC, papillary thyroid cancer),
    - rak pęcherzykowy (FTC, follicular thyroid cancer),
    - rak z komórek Hurthla (HCC, Hürthle cell carcinoma); wiele publikacji zalicza HCC jako jeden z rodzajów raka pęcherzykowego, jednak autorzy nowej klasyfikacji WHO uznali dowody, że gruczolaki i raki oksyfilne (synonimy: onkocytarne, Hurthle cell) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC,
  - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
  - rak rdzeniasty (5%),

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak, najczęściej strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B), który jest odmianą złośliwego chłoniaka nieziarniczego.

#### Etiologia i patogeneza

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

- Dostępność jodu w środowisku – na terenach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowatego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się;
- Ekspozycja na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka brodawkowatego, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii;
- Uwarunkowania genetyczne.

Nowotwór z komórek Hurthla (HCC) występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

#### Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczolów 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. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem. Taki stan występuje niezwykle rzadko i dotyczy 4-5 osób/mil. populacji (około 250 osób rocznie we Francji).

#### Objawy

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). Częstsze w przypadku nowotworów z komórek Hurthla w porównaniu z FTC są przerzuty do węzłów chłonnych.

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 nieprzesuwalność względem skóry lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

### Rokowanie

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześniej (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.

### Leczenie

Wśród metod leczenia zróżnicowanego raka tarczycy wyróżnia się:

- Leczenie operacyjne:
  - Raka rozpoznanego przed operacją – całkowite pozatorebkowe wycięcie tarczycy uzupełnione o wycięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, a w razie przerzutów węzłowych również wycięcie węzłów chłonnych bocznych przedziałów szyi. Aktualnie dopuszcza się odstępianie od profilaktycznej operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby i gdy nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych.
  - Raka rozpoznanego po operacji – wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (z wyjątkiem rozpoznania mikroraka). Należy precyzyjnie ustalić zakres potrzebnej operacji węzłów chłonnych;
- Leczenie jodem radioaktywnym – przez optymalnie 3 mies. 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 jodochwytnych 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. Leczenie ma na celu zmniejszenie objętości i spowolnienie wzrostu nowotworu, a także złagodzenie objawów, np. bólu w przerzutach do kości.

Oprócz teleradioterapii, wśród innych metod leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatynib stosuje się w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki takiej terapii są obiecujące, ale jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi i w efekcie daje stabilizację choroby, a nie prowadzi do wyleczenia (nie niszczy guza). Trwają badania nad innymi lekami z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych.

[Źródło: Raport Nexavar 2018, Berdelou 2018, Menon 2018, Klimowicz 2016, Jarzab 2018]

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nexavar, tabletki powlekane á 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 5909990588169
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XE05 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	Sorafen b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak oksyficzny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73)
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafen bu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).</p> <p>Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafen bu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafen bu 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></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku &lt; 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p>
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sorafen b jest inh bitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafen b 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.

Źródło: ChPL Nexavar

W ChPL Nexavar zawarto informację, że leczenie produktem leczniczym powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19.07.2006 r., EMA We wnioskowanym wskazaniu: 27.05.2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Nexavar jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu raka wątrobowokomórkowego,</li> <li>w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hurthla) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</li> </ul>
Status leku sierocego	Tak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Nexavar (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>)

\*dotyczy wskazania: rak zróżnicowany tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy, Hurthla)

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W związku z tym, że rak z komórek Hurthla, podobnie jak rak pęcherzykowy tarczycy (oceniany przez AOTMiT w kwietniu 2019) i rak brodawkowaty tarczycy (oceniany przez AOTMiT w grudniu 2018 roku), należy do grupy zróżnicowanych raków tarczycy, w ramach niniejszego raportu przedstawiono opinie ekspertów otrzymane na potrzeby wcześniejszych ocen ww. produktu.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Oboje ekspertów zaznaczyło, że choroba może w różnym stopniu upośledzać aspekty jakości życia, tj. powodować problemy w zakresie samoopieki, wykonywania zwykłych czynności, powodować umiarkowany ból/dyskomfort oraz krańcowy niepokój/przygnębienie. Zastosowanie sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu będzie miało wpływ na poprawę powyżej wskazanych aspektów jakości życia.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Barbara Jarzab Kierownik Endokrynologii Klinicznej w Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	"Terapia sorafenibem wydłuża czas do progresji zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod."	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X

Jako uzasadnienie istotności wnioskowanej technologii medycznej prof. Lewiński podał, że *najskuteczniejsze jest leczenie operacyjne. Jeśli rozpatrujemy sytuację, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, najskuteczniejsze, zdaniem eksperta, jest zastosowanie sorafenibu.*

*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 z przerzutami DTC opornymi na leczenie jodem promieniotwórczym 131I. Najważniejszym aspektem stanowiącym argument potwierdzający zasadność stosowania leku w analizowanym wskazaniu, jest fakt, iż jest to w chwili obecnej lek najskuteczniej wydłużający przeżycie bez progresji choroby.*

Ekspersi w przesłanych opiniach wskazali również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Barbara Jarzab Kierownik Endokrynologii Klinicznej w Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii



Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab Barbara Jarząb Kierownik Endokrynologii Klinicznej w Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Chorzy z zaawansowaną chorobą są bezobjawowi lub najczęściej skarżą się na duszność (w przypadku przerzutów do śródpiersia i płuc), osłabienie, bóle kostne (w przypadku przerzutów do kości), spadek masy ciała. Znaczny odsetek chorych, mimo rozianej choroby, zachowuje zdolność do pracy zawodowej.	Objawy związane z obecnością przerzutów odległych, głównie do płuc, oraz nacieku miejscowego. Bardzo dotkliwym objawem choroby zaawansowanej jest duszność.

Prof. Lewiński zaznaczył, że w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, rokowanie u pacjentów nieleczonych jest złe. W przypadku oporności przerzutów na 131I, 10 lat przeżywa 10% chorych, a średni okres przeżycia od wykrycia przerzutów do wynosi 3-5 lat.

Prof. Jarząb podkreśliła również, że ok 1/3 chorych wskazuje oporność na radiojod. Ta grupa charakteryzuje się zniżej gorszym rokowaniem - 10-letnie przeżycie całkowite wynosi 10%, a 15-letnie przeżycie całkowite jedynie 6%.

#### Użyteczność stanów zdrowia

Zgodnie z AWA Nexavar użyteczność stanu zdrowia w stanie progresji choroby nowotworowej wynosi 0,64. W przypadku stanu wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych sorafenibem użyteczność wynosi 0,72.

W badaniu Fordham 2015 (badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii), którego celem była ocena użytecznością stanu zdrowia pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym oraz ocena wpływu uzyskania odpowiedzi na leczenie i toksyczności na jakość życia pacjentów, wykazano, iż stan braku odpowiedzi/stabilnej choroby ma wartość użyteczności 0,87. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie użyteczność wzrasta o 0,04, natomiast w przypadku progresji choroby dochodzi do spadku użyteczności o -0,35. W badaniu zdarzenia niepożądane były związane ze spadkiem użyteczności o -0,47 (bieguna III stopnia) i -0,05 (łysienie I/II stopnia).

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki

Ze względu na fakt, iż w ocenianym w grudniu 2018 roku raporcie RDTL dla leku Nexavar we wskazaniu "rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)" i w ocenianym w kwietniu 2019 roku raporcie RDTL dla leku Nexavar we wskazaniu "rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73)" przedstawiono dowody dotyczące skuteczności sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, a więc wskazania szerszego, obejmującego oceniane obecnie wskazanie, w niniejszym raporcie ograniczono się do przeprowadzenia weryfikacji abstraktów odnalezionych w ramach raportów nr OT.422.47.2018 i OT.422.26.2019 w celu zidentyfikowania publikacji odnoszących się do stosowania sorafenibu w oksyfilnym raku tarczycy.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z oksyfilnym rakiem tarczycy. W przypadku braku odnalezienia publikacji dotyczących oksyfilnego (z komórek Hurtle'a) raka tarczycy zdecydowano o możliwości włączenia do analizy publikacji, w których oceniano skuteczność interwencji w szerszym wskazaniu tj.: w zróżnicowanym raku tarczycy.

**Interwencja:** sorafenib.

**Komparator:** lenwatynib. W przypadku braku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących terapię z zastosowaniem sorafenibu i lenwatynibu zdecydowano o włączeniu do analizy badań, w których komparator stanowiło najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

**Punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

**Data publikacji:** od września 2014 roku (dokonano aktualizacji strategii wyszukiwania przeprowadzonej w AWA Nexavar nr AOTM-OT-4351-41/2014) do 22.03.2019 r., a więc do daty wyszukiwania przeprowadzonego w ramach raportu nr OT.422.26.2019.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych; w przypadku braku odnalezienia badań z najwyższych poziomów dowodów naukowych do analizy planowano włączyć: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT), przeglądy systematyczne uwzględniające badania z niższych poziomów dowodów naukowych.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Ponieważ nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności sorafenibu w analizowanym wskazaniu, przedstawiono wyniki opisane w raporcie nr OT.422.26.2019, odnoszące się do skuteczności sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, a więc wskazania obejmującego oceniane obecnie wskazanie. W raporcie tym uwzględnione są również badania i przeglądy przedstawione w ramach AWA nr AOTM-OT-4351-41/2014, w której ocenie podlegało stosowanie sorafenibu w rakach zróżnicowanych tarczycy.

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy sorafenibem i lenwatynibem – Kawalec 2016 w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Do analizy włączono również 2 przeglądy systematyczne Donato 2018 i Klein Hesselink 2015, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu. W przeglądzie Donato 2018 przedstawiono również dane dotyczące terapii lenwatynibem, jednak nie dokonano w nim oceny porównawczej.

Nie odnaleziono badań RCT dotyczących terapii sorafenibem opublikowanych po czasie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy AOTM-OT-4351-41/2014, w związku z powyższym ocenę skuteczności ograniczono do przedstawienia wyników pochodzących z przeglądów systematycznych.

Ze względu na ograniczenia dotyczące wnioskowania na temat przeżycia całkowitego pacjentów na podstawie badań włączonych do analizy dla leku Nexavar przeprowadzonej w 2014 r. (AOTM-OT-4351-41/2014)

w niniejszym raporcie dodatkowo przedstawiono wyniki abstraktu Brose 2016, stanowiące uzupełnienie danych z dłuższego okresu obserwacji badania DECISION (szczegółowy opis badania w dokumencie AOTM-OT-4351-41/2014). Powyższy abstrakt nie został uwzględniony w przeglądach systematycznych włączonych do niniejszego raportu.

### 6.2.1. Ocena jakości przeglądów włączonych do analizy i ograniczenia analizy

Jakość przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR.

Przeгляд systematyczny Kawalec 2016 uzyskał 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.

Przeгляд Donato 2018, stanowił przegląd niskiej jakości. Uzyskał on jedynie 6 punktów na 16 możliwych do uzyskania (należy wziąć jednak pod uwagę, iż 4 punkty zostały odjęte z powodu braku przeprowadzenia metaanalizy, która w przypadku rozpatrywanego problemu, nie była możliwa). Punktację obniżono 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.

Przeгляд systematyczny Klein Hesselink 2015 – uzyskał 13 na 16 możliwych do uzyskania 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.

Analicyści Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem;
- w badaniach klinicznych włączonych do analizy nie przedstawiono wyników odrębnie dla populacji z rakiem oksyfilnym (z komórek Hurtle'a) tarczycy (w badaniu Kloos 2009 opisano wyniki dla łącznej subpopulacji FTC+HCC, ale wg najnowszych wytycznych te 2 typy nowotworów tarczycy nie powinny być traktowane jako ten sam wariant);
- kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego Donato 2018 w zakresie interwencji wskazywały „nowe” i „zaawansowane” technologie, co może wpływać na brak odnalezienia wszystkich publikacji dotyczących inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym sorafenibu i lenwatinibu;
- 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 – Lenwatinib 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;
- 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);
- W badaniu DECISION raka oksyfilnego (z komórek Hurtle'a) zdiagnozowano jedynie u 17,9% (37/207) pacjentów z grupy sorafenibu i u 17,6% (37/210) pacjentów z grupy placebo.

## 6.3. Wyniki

### 6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

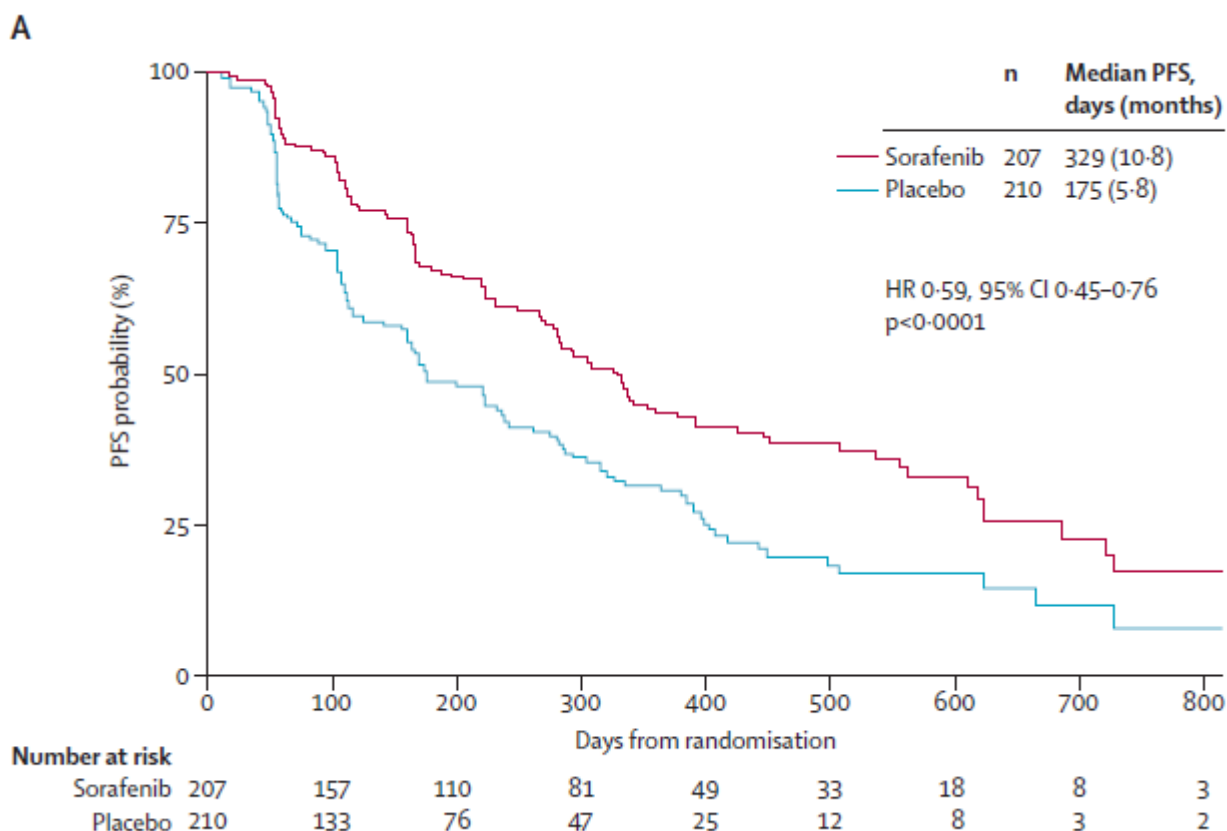
**Wyniki analizy przeprowadzonej w 2014 r. – AOTM-OT-4351-41/2014** (tam gdzie było to możliwe uzupełniono dane dla subpopulacji z rakiem oksyfilnym tarczycy i zaznaczono je podkreśleniem).

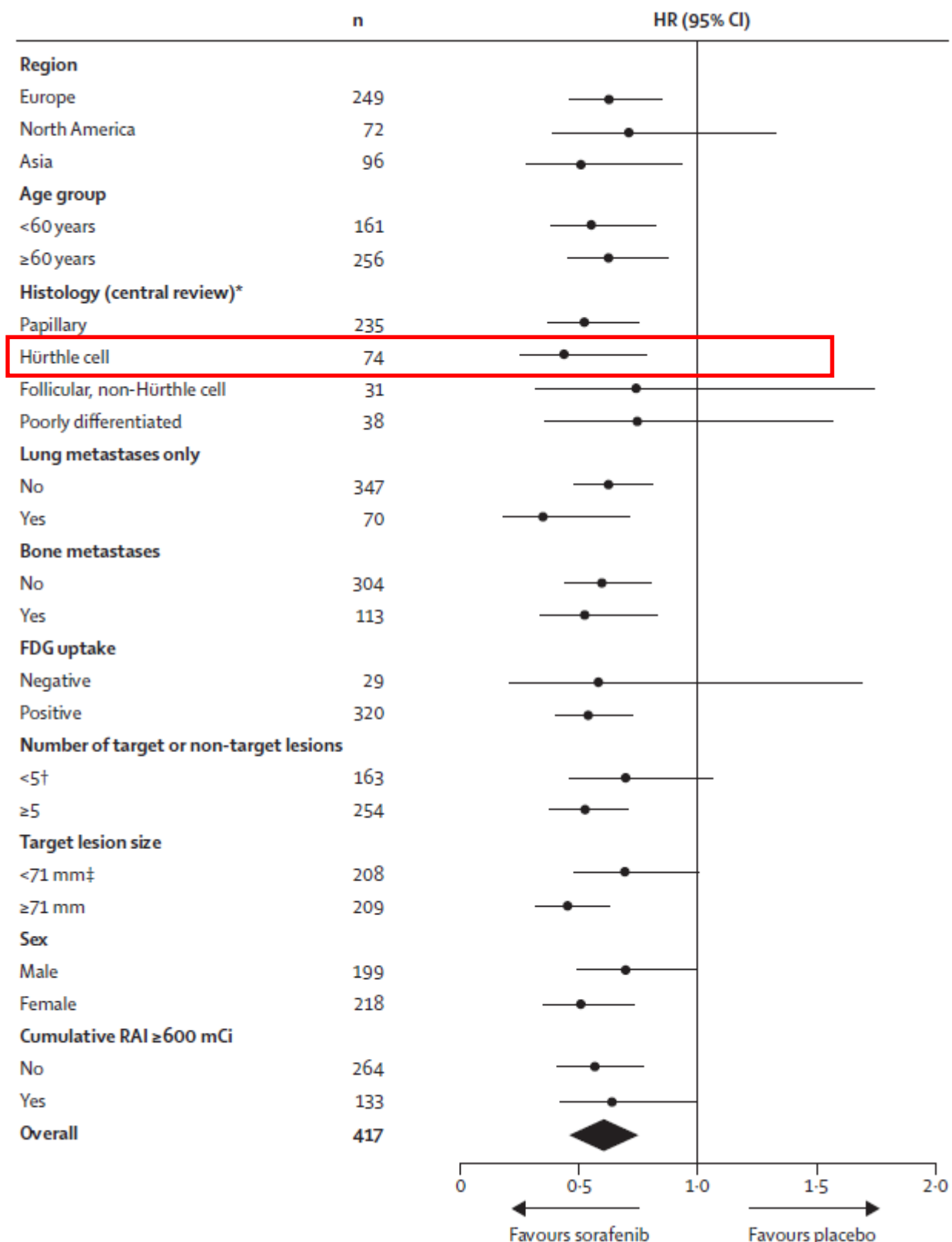


W 2014 r. do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 RCT – DECISION, w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie oceniono na 5/5 punktów w skali Jadada. W analizie przedstawiono również wyniki badań jednoramiennych: Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 (publikacje Hoftijzer 2009 oraz Schneider 2012), Kloos 2009 i Pitoia 2014 charakteryzujące się umiarkowaną jakością (5-6/8 pkt wg NICE).

### Skuteczność

**Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności sorafenibu vs placebo (PFS) - badanie DECISION rak zróżnicowany tarczycy**





W badaniu RCT DECISION (mediana okresu obserwacji: 25,2 msc.) wykazano IS dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; p< 0,0001). Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo była istotna statystycznie także w subpopulacji pacjentów z rakiem oksyfilnym tarczycy (wynik analizowanej subpopulacji na powyższym wykresie zaznaczono czerwonym prostokątem). 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).

W badaniu DECISION nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie przeżycia całkowitego (HR= 0,80, 95% CI: 0,54–1,19; p=0,14), a mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Dodatkowo zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ *cross-over*: RPSFT (ang. *Rank preserved structure failure time*) oraz IPE (ang. *Iterative parameter estimation*). 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. Autorzy badania podkreślają, że ocena OS nie została zakończona i wymaga dalszej obserwacji.

Dla punktów końcowych odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby odnotowano IS różnice na korzyść sorafenibu vs placebo, a mediana czasu trwania częściowej odpowiedzi na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca. Nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej. Wykazano IS różnice na niekorzyść sorafenibu dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

W badaniu Hoftijzer 2009 u pacjentów z DTC leczonych sorafenibem mediana PFS wyniosła 58 tygodni. Najdłuższą medianę PFS – 21,0 miesięcy wykazano w badaniu Gupta-Abramson 2008. W badaniu Kloos 2009 (okres obserwacji 32 miesiące) mediana PFS pacjentów leczonych sorafenibem wyniosła 4,5 miesiąca w łącznej subpopulacji 11 pacjentów z rakiem tarczycy z komórek Hurthla oraz pęcherzykowym rakiem tarczycy (HCC+FTC). Dłuższą medianę PFS wykazano w grupie pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy (PTC) nieleczonych chemioterapią – 16,0 miesięcy, natomiast w grupie pacjentów leczonych chemioterapią mediana PFS była zbliżona do raportowanej w badaniu DECISION – 10,0 miesięcy.

W badaniu Schneider 2012 wśród pacjentów DTC otrzymujących sorafenib mediana OS wyniosła 34,5 miesiąca. W badaniu Kloos 2009, w podgrupie pacjentów HCC+FTC, mediana OS wyniosła 24,2 miesiąca, natomiast najdłuższą medianę OS (37,5 miesiąca) odnotowano w tym samym badaniu, u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy leczonych sorafenibem i poddanych wcześniej chemioterapii.

Do analizy klinicznej w 2014 r. włączono również 7 przeglądów systematycznych. 2 przeglądy dotyczyły wnioskowanej populacji docelowej – Shen 2014 oraz Andersen 2013, natomiast pozostałe dotyczyły szerszej populacji lub innej interwencji. Wyszukiwanie obejmowało publikacje od 2011 roku. W najbardziej aktualnym na czas przygotowywania AWA AOTM-OT-4351-41/2014 przeglądzie Shen 2014 wykazano, że sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, z opornością na radioterapię jodem promieniotwórczym. Jednakże inhibitory kinaz tyrozynowych uznawane są przez wielu lekarzy za obiecujące. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs.

#### Bezpieczeństwo:

W badaniu DECISION wykazano IS częściej występujące w grupie sorafenibu vs PLC:

- zdarzenia niepożądane ogółem [98,6% vs 87,6%, RR= 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20)],
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem [37,2% vs. 26,2%, RR= 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89)],
- wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [66,2% vs 25,8%, RR= 2,56 (95% CI: 2,01; 3,31)],
- zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [18,8% vs 3,8%, RR= 4,92 (95% CI: 2,41; 10,16)],
- zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [64,3% vs 9,1%, RR= 7,07 (95% CI: 4,61; 11,02)].

Nie wykazano IS różnic w częstości wystąpienia zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz płyn w jamie opłucnej.

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 badaniach kohortowych obserwowano zdarzenia niepożądane o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL – zaburzenia skórne i tkanki łącznej w szczególności zespół ręka-stopa (13-93%), wysypka (13-80%) czy łysienie (13-79%).

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.

## Aktualizacja analizy skuteczności leku Nexavar na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych – opracowanie OT.422.47.2018

Tabela 5. Wyniki przeglądów systematycznych dot. sorafenibu w leczeniu nowotworów zróżnicowanych tarczycy

Źródło	Metodyka	Wyniki
<b>Sorafenib vs Lenwatynib</b>		
<p><b>Kawalec 2016</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przeгляд systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>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)</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov do maja 2016 r.</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p>randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu i lenwatynibu ; korzystano również z doniesień dotyczących badań w formie abstraktów</p> <p><b>Sposób przeprowadzenia porównania:</b></p> <p>Porównanie dostosowane, pośrednie zmodyfikowaną metodą Buchera</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p>2 RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DECISION – leczenie pacjentów z RR-DTC sorafenibem</li> <li>SELECT – leczenie pacjentów z RR-DTC lenwatynibem</li> </ul>	<p><b>Lenwatynib vs sorafenib</b></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS – HR=0,36; 95%CI (0,22, 0,57) – lenwatynib IS skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z sorafenibem (p&lt;0,05)</li> <li>OS <ul style="list-style-type: none"> <li>okresowa analiza (interim) ze względu na brak dojrzałych danych – HR=0,78; 95%CI (0,42, 1,42) – brak IS różnic</li> <li>analiza danych z dłuższego okresu obserwacji z zastosowaniem modelu RPSFT (ang. rank preserving structural failure time) – HR=0,77; 95%CI (0,44, 1,35) – brak IS różnic</li> </ul> </li> <li>Obiektywna ocena odpowiedzi oceniona za pomocą parametru RB – względna korzyść (ang. relative benefit) <ul style="list-style-type: none"> <li>RB=1,72; 95%CI (0,15, 19,40) – brak IS różnicy</li> </ul> </li> <li>Kontrola choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>RB=0,98; 95%CI (0,74, 1,31) – brak IS różnicy</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii był zbliżony.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem – OR=2,55, 95%CI (0,59, 11,57) – brak IS różnic</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane – RR=1,26, 95%CI (0,32, 4,96) – brak różnic IS</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – RR=1,69, 95%CI (1,69, 9,6) – IS różnica na korzyść sorafenibu.</li> </ul> <p>Sorafenib IS częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż lenwatynib i IS rzadziej do rozwoju nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono IS różnic pomiędzy 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-stopa), wysypki, dysfonii, zapać, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.</p> <p><b>Komentarz autorów przeglądu:</b></p> <p>Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT i DECISION wyniki dotyczące porównania pośredniego w zakresie PFS i OS powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla lenwatynibu względem placebo, a co za tym idzie w porównaniu z sorafenibem. Ponadto w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących lenwatynib.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność sorafenibu i lenwatynibu w leczeniu pacjentów z RR-DTC, z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż lenwatynib zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze. Problem ten wymaga jednak dalszych badań. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych bezpośrednio porównujących lenwatynib i sorafenib.</p>
<b>Sorafenib</b>		
<p><b>Donato 2018</b></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili</i></p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przeгляд literatury (autorzy nie wskazali, iż przegląd został przeprowadzony w sposób systematyczny, jednak biorąc pod uwagę jego opis analitycy Agencji uznali, iż został on przeprowadzony</p>	<p><u>Skuteczność sorafenibu w populacji z DTC – badanie DECISION:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafenib vs placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca)</li> <li>OS – nie odnotowano IS różnic</li> <li>Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania sorafenibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (12,2 vs 0,5%)</li> <li>Korzyści ze stosowania terapii odnieśli przede wszystkim pacjenci z</li> </ul>

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>systematycznie)</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych, zaawansowanych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego DTC</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>PubMed, Embase, Cochrane Library bazy badań klinicznych oraz referencje pochodzące z odnalezionych publikacji; wyszukiwanie obejmowało okres 7 lat (do kwietnia i czerwca 2017 r.) (włączenie starszych publikacji było możliwe, gdy uznano, iż jest to zasadne z punktu widzenia celu analizy i kontekstu rozpatrywanego problemu).</p> <p><b>Włączone badania dot. sorafenibu:</b></p> <p>Spośród 59 artykułów włączonych do przeglądu, 2 dotyczyły terapii sorafenibem (Klein Hesselink 2015, Brose 2014), a 2 terapii lenwatinibem (Schlumberger 2015, Brose 2017)</p>	<p>przerzutami do płuc. W przypadku przerzutów do kości uzyskano niewiele ką odpowiedź.</p> <p><b>Skuteczność lenwatinibu w populacji z DTC – badanie SELECT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenwatinib vs placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 18,3 vs 3,6 miesiąca)</li> <li>• OS – nie odnotowano IS różnic; analiza w podgrupach do badania SELECT wykazała IS różnicę w zakresie poprawy OS u pacjentów starszych, niemniej w tej grupie pacjentów dochodziło do częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych</li> <li>• Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania lenwatinibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (64,8 (w tym 4 przypadki odpowiedzi całkowitej) vs 1,5%)</li> <li>• Progresja choroby wystąpiła u 6,9% chorych stosujących lenwatinib i 39,7% pacjentów w grupie placebo</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib</li> </ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenwatinib</li> </ul> <p>W badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenwatinib, 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.</p> <p>Do przeglądu Donato 2018 włączono również przegląd Klein Hesselink 2015, którego wyniki przedstawiono szczegółowo poniżej.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Wnioski autorów przeglądu dotyczyły wszystkich analizowanych technologii. Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące jedynie terapii TKI.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej wpływają na istotne wydłużenie PFS, jednak ich stosowanie wiąże się ze znaczącą toksycznością. Korzyści ze stosowania TKI w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione. Wymaga to jednak długotrwałych badań. Co więcej dowiedzenie wyższości TKI nad placebo w tym zakresie jest trudne w przypadku badań projektowanych w metodologii grup naprzemiennych.</p>
<p><b>Klein Hesselink 2015</b></p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p>Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą (włączano badania kliniczne i obserwacyjne)</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania różnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) w nowotworach tarczycy. Celem przeglądu było podsumowanie danych dotyczących odpowiedzi i toksyczności TKI u pacjentów z nowotworami tarczycy</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane, Academic Search Premier, CINAHL do 9 stycznia 2014 r.</p> <p><b>Włączone badania dot. sorafenibu:</b></p>	<p><b>Przegląd systematyczny odnosi się jedynie do możliwości stosowania sorafenibu, gdyż lenwatinib został zarejestrowany w 2015 r.</b></p> <p><b>Skuteczność w populacji z DTC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (7 badań – 370 pacjentów) – wyrażona jako odsetek pacjentów z odpowiedzią – 17%, 95%CI (12, 24) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 0,4%, 95%CI (0, 2)</li> <li>• Korzyść kliniczna (4 badania – 306 pacjentów) – wyrażona jako odsetek pacjentów– 53%, 95%CI (48, 59) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 33%, 95%CI (28, 39)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki lub zaprzestania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych (3 badania – 255 pacjentów) – 67%, 95%CI (61, 73) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 8%, 95%CI (5, 12)</li> <li>• Odsetek pacjentów z reakcją skórą ręka-stopa (3 badania – 255 pacjentów) – 76%, 95%CI (71, 81) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (1 badanie – 210 pacjentów)– 10%, 95%CI (6, 14)</li> <li>• Odsetek pacjentów z biegunką (3 badania – 255 pacjentów) – 66%,</li> </ul>



Źródło	Metodyka	Wyniki
	Spośród 22 badań włączonych do przeglądu 8 dotyczyło sorafenibu, z czego 7 populacji pacjentów ze zróżnicowanym nowotworem tarczycy (DTC)	<p>95%CI (60, 72) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 16%, 95%CI (12, 20)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których występowały mdłości/wymioty (2 badania – 238 pacjentów) – 19%, 95%CI (15, 25) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 12%, 95%CI (9, 17)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wnioski autorów przeglądu dotyczyły wszystkich analizowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Autorzy zaznaczyli, iż leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej pacjentów ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy jest rozczarowujące w odniesieniu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Dla pacjentów z progresją choroby leki te mogą stanowić ostatnią opcję leczenia. Terapia tymi lekami rozpoczynana jest jednak u pacjentów bez nagłej progresji, dla których toksyczność może przewyższać korzyści z tego leczenia. W związku z powyższym autorzy przeglądu zasugerowali, aby rozważyć możliwość terapii z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej jedynie w przypadku nagłej progresji choroby, do czasu uzyskania danych potwierdzających skuteczność tej terapii we wcześniejszych stadiach choroby.</p>

Skróty: DTC - zróżnicowany rak tarczycy, RR-DTC - zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem promieniotwórczym, TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej, IS - istotne statystycznie, PFS - przeżycie bez progresji choroby, OS - przeżycie całkowite, RB - względna korzyść,

### Dodatkowe dane dot. OS do badania DECISION, nieuwzględnione w przeglądach systematycznych – Brose 2016 – na podstawie opracowania OT.422.47.2018

Wyniki badania DECISION zaprezentowane w analizie AOTMiT z 2014 r. nie uwzględniały dojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), gdyż pierwotna analiza danych została przeprowadzona w sierpniu 2012 r. W abstrakcie Brose 2016 autorzy badania przedstawili dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w okresie obserwacji od 9 miesięcy do 36 miesięcy, wraz z analizą eksploracyjną, dostosowaną pod względem metodyki cross-over badania.

W badaniu DECISION pacjenci w ramieniu placebo w przypadku wystąpienia progresji choroby rozpoczynali terapię sorafenibem (open label). Analiza danych dotyczących OS została przeprowadzona z wykorzystaniem dwóch metod korekcji: IPE (ang. iterative parameter estimation) i RPSFT (ang. rank preserving structural failure time). Dla wszystkich analiz przedział ufności został oszacowany z zastosowaniem modelu Cox'a i zastosowaniem bootstrapping, w celu uwzględnienia dodatkowej wariancji, wynikającej z przyjętej metodyki – cross-over.

Łącznie 417 pacjentów zostało zrandomizowanych do badania (207 w ramieniu sorafenibu i 210 w ramieniu placebo). Spośród 210 pacjentów przyjmujących placebo 158 rozpoczęło terapię sorafenibem z powodu progresji choroby. Hazard względny dla przeżycia całkowitego nie uzyskał istotności statystycznej dla 3 okresów odcięcia (sierpień 2012, maj 2013 i lipiec 2015). Niemniej autorzy badania wskazali, iż rozdzielanie krzywych Kaplana-Meiera utrzymywało się w czasie na korzyść sorafenibu (w abstrakcie nie przedstawiono wykresów Kaplana-Meiera). Analiza uwzględniająca dostosowanie ze względu na zastosowanie metody cross-over wskazywała na wyższą skuteczność leczenia sorafenibem niż analiza przeprowadzona wg metodyki ITT.

**Tabela 6 Wyniki dotyczące przeżycia pacjentów z badania DECISION dla 3 okresów odcięcia danych (9-36 mies.)**

Okres odcięcia danych	HR (95%CI – model Cox'a) (95%CI – bootstrapping)		
	ITT*	IPE	RPSFT
Sierpień 2012	0,80 (0,54–1,19) (0,53, 1,18)	0,70 (0,47–1,04) (0,40, 1,38)	0,61 (0,40–0,94) (0,18, 2,16)
Maj 2013	0,88 (0,63–1,24) (0,63, 1,25)	0,79 (0,57–1,11) (0,46, 1,61)	0,69 (0,49–0,99) (0,33, 1,65)
Lipiec 2015	0,92 (0,71–1,21) (0,71, 1,21)	0,80 (0,61–1,05) (0,48, 1,71)	0,77 (0,58–1,02) (0,42, 1,79)

\*dane nie zostały dostosowane do informacji o zmianie leczenia

Autorzy badania jako wnioski z przeprowadzonej analizy wskazali, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT 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.

### 6.3.2. 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.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL są: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Nexavar przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często  $\geq 1/10$ , często od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ .

**Tabela 15. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	zakażenie
	Często	zapalenie mieszków włosowych
<b>Zaburzenia krwi i ładu chłonnego</b>	Bardzo często	limfopenia
	Często	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Często	niedoczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Bardzo często	jadłowstręt, hipofosfatemia
	Często	hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	obwodowa neuropatia, czuciowa zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze
	Często	nagłe zaczerwienienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	wyciek z nosa, dysfonia
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
	Często	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba, refleksowa przetyku
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa**, rumień, świąd
	Często	rogowiak kolczystokomórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	ból mięśniowy
	Często	ból stawów, skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	niewydolność nerek, białkomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Często	zaburzenia erekcji

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka
	Często	astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon, śluzowych
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności, amylazy, wzrost aktywności lipazy
	Często	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz

*\*\*Działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko\*\*.*

*\*\* Zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA*

*° Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.*

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.

Wskazano następujące ostrzeżenia dotyczące leczenia sorafenibem zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, ang. Differentiated thyroid cancer):

- Przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest, aby lekarze dokładnie ocenili rokowanie każdego pacjenta uwzględniając maksymalny rozmiar guza, objawy związane z chorobą i tempo progresji.
- Leczenie podejrzewanych działań niepożądanych leku może wymagać tymczasowego przerwania lub zmniejszenia dawki sorafenibu (...).
- Krwotok w przebiegu DTC: ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia, przed podaniem sorafenibu pacjentom z DTC należy zastosować leczenie miejscowe w przypadku nacieków w tchawicy, oskrzelach i przetyku.
- Hipokalcemia w DTC: podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia wapnia we krwi. W badaniach klinicznych hipokalcemia występowała częściej i miała większe nasilenie u pacjentów z DTC, zwłaszcza z niedoczynnością przytarczyc w wywiadzie, w porównaniu z pacjentami z rakiem nerkowokomórkowym lub wątrobowokomórkowym. Supresja TSH w DTC: obserwowano zwiększenie stężenia TSH powyżej 0,5 mU/l u pacjentów leczonych sorafenibem. Podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia TSH.

## **EMA**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

## **ADRR**

W dniu 25.04.2019 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR (European database of suspected adverse drug reaction reports). Odnaleziono informację o 10205 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do marca 2019 r. dla produktu leczniczego Nexavar. Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 70,9% i 22,9% zgłoszeń<sup>1</sup>. 47,9% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3219), reakcji z grupy *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy* (2863) oraz zaburzeń żołądka i jelit (2815).

## **URPL**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

## **FDA**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla stosowania produktu Nexavar (sorafenib). Odnaleziono klasyfikację leków z zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby

<sup>1</sup> Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)



związanego z ich stosowaniem (ang. drug-induced liver injury, DILI)<sup>2</sup>. 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 w następującym zakresie:

- w części *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* w punkcie *Zaburzenia sercowo- naczyniowe* dodano fragment: U pacjentów, u których wystąpią zdarzenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć czasowe lub stałe odstawienie produktu Nexavar.
- w części *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* w punkcie *Toksyczne działania na embrión i płód* dodano fragment: Kobiety w ciąży oraz w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o potencjalnym ryzyku stosowania leku Nexavaru dla płodu. Przed rozpoczęciem podawania leku Nexavar należy zweryfikować stan ciąży. Należy wskazać kobietom w wieku rozrodczym konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku (...).

W analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przedstawiono informacje, iż *w związku z raportowanymi zdarzeniami i działaniami niepożądanymi występującymi po leczeniu sorafenibem FDA dokonało aktualizacji oznakowania bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Nexavar.*

## **WHO**

W dniu 23.04.2019 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie VigiAccess. Odnaleziono informację o 25 743 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Nexavar. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9555), w tym głównie biegunka (3982) i mdłości (1687), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9395), w tym przede wszystkim zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp (3047) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (7851), w ramach których najczęściej zgłaszano zmęczenie (1977), osłabienie (1426) oraz zgony (1176).

## **7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nexavar. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie raka oksyfilnego (z komórek Hurthla) tarczycy.

W oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności CHMP zarekomendował dopuszczenie sorafenibu do stosowania u pacjentów z progresywnym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jednocześnie Komitet zaznaczył, że prognoza leczenia powinna być dokonywana indywidualnie dla każdego pacjenta, przy uwzględnieniu takich czynników jak 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. Leczenie podejrzewanych reakcji niepożądanych może wymagać czasowego przerwania terapii lub redukcji dawki sorafenibu.

W dokumencie EMA zalecono również, aby podmiot odpowiedzialny prowadził dalsze badania nad terapią z zastosowaniem mniej toksycznych dawek leku/ dawki początkowej, które jednocześnie pozwoliłyby na zachowanie skuteczności.

Zdaniem eksperta klinicznego prof. Lewińskiego *korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają ryzyko, gdyż jest to leczenie przedłużające życie w sytuacji wyczerpania innych możliwości terapeutycznych, natomiast typowe działania niepożądane zwykle nie są bardzo nasilone i obejmują: erytodezestezję dłoniowo-*

---

<sup>2</sup> M Chen, A Suzuki, S Thakkar, K Yu, C Hu, W Tong. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016, 21(4): 648-653, <https://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/LiverToxicityKnowledgeBase/ucm604985.htm>

*podeszwową, biegunkę, łysienie, rumień, świąd skóry, zmęczenie, nadciśnienie, nudności, wymioty, hipokalcemię, ból głowy, kaszel, zaparcia, suchość skóry, duszność, bóle, zmniejszenie masy ciała.*

*Technologia jest skuteczna w omawianym wskazaniu, pozwala uzyskać regresję lub stabilizację choroby, a skuteczność jest potwierdzona w badaniach klinicznych, w tym randomizowanych, zaślepionych, kontrolowanych placebo.*

## 8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano jedną alternatywną technologię, która mogłaby zostać zastosowana we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych – lenwatynib.

Dane o kosztach 1 opakowania leku zawierającego 112 tabletek, tj. 28 – dniowej terapii sorafenibem, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą ze zlecenia MZ oraz z komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r. Podana w zleceniu MZ cena zbytu netto produktu leczniczego Nexavar jest równa cenie leku z aktualnego Obwieszczenia MZ (z dn. 30 kwietnia 2019 roku).

Zgodnie ze zleceniem MZ dawka dobową leku wynosi 4 tabletki po 200 mg (łącznie 800 mg/dzień), co jest zgodne z dawkowaniem wg ChPL Nexavar. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 cykli (3 miesięcy) leczenia, podczas których wykorzystane zostaną 3 opakowania leku.

Koszt 3 cykli terapii lekiem Nexavar (sorafenib) wyniesie ok. 43 tys. wg ceny przyjętej ze zlecenia MZ oraz ok. 26,2 tys. zł wg ceny z komunikatu DGL.

**Tabela 7. Dane kosztowe terapii lekiem Nexavar (sorafenib)**

Dane kosztowe	Nexavar (sorafenib) [PLN]	
	Wg zlecenia MZ	Dane DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r.
Cena 1 opakowania leku brutto	14 334,33	8 745,25
Koszt 1 mg brutto	0,64	0,39
Koszt 3 cykli (3 miesięcy) terapii brutto	43 002,99	26 235,75

Porównanie kosztowe sorafenibu i lenwatynibu zaczerpnięto z raportu NICE 2018, w których porównano leki Nexavar i Lenvima wg brytyjskich cen z 2018 roku. Ceny te przeliczono na PLN wg aktualnego kursu NBP. Przyjęto przy tym następujące założenia:

- Dzienna dawka lenwatynibu wynosi 24 mg (2x10 mg + 4 mg);
- Pacjent miesięcznie wykorzystuje 3 opakowania leku (2 opakowania 10 mg i 1 opakowanie 4 mg). Należy zaznaczyć iż przyjęty cykl leczenia dla lenwatynibu wynosi 30 dni, a dla sorafenibu 28 dni.

Z obliczeń wynika, iż koszt 3 cykli terapii sorafenibem jest niższy od porównywalnego kosztu lenwatynibem o blisko 11 tys. zł. Porównanie cen zestawiono w tabeli poniżej. Należy mieć na uwadze, że ma ono charakter wyłącznie poglądowy, ze względu na brak danych o cenie lenwatynibu na terenie Polski (brak w obrocie).

**Tabela 8. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Nexavar oraz Lenvima/1 pacjenta**

Dane kosztowe*	Nexavar (sorafenib)	Lenvima (lenwatynib)
Cena opak./cykl (PLN)	17 696,46	21 330,40
Koszt dzienny terapii (PLN)	632,02	711,01
Koszt 3 cykli terapii (PLN)	53 089,38	63 991,19

\*ceny przeliczone na PLN wg. kursu GBP z dnia 23.04.2019r – 4,948 PLN, zgodnie z informacją podaną na stronie NBP – <http://www.nbp.pl>

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowanie rocznej populacji docelowej wykorzystano opinię prof. A. Lewińskiego, który prognozuje iż populacja we wskazaniu raka oksyfilnego tarczycy, nie przekroczy 10 osób rocznie. Założono również, 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 (za rok 2018) oraz wg zlecenia MZ.

Oszacowany koszt 3 cykli terapii populacji docelowej wnioskowanym lekiem z perspektywy płatnika publicznego może wynieść ok. 260 tys. zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL oraz ok. 430 tys. zł przy uwzględnieniu ceny wg zlecenia MZ. Natomiast roczny koszt terapii wyniesie ok. 1 mln zł lub 1,7 mln zł w zależności od przyjęcia ceny wg DGL lub wg zlecenia MZ. Są to jednak oszacowania obarczone niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z rakiem oksyfilnym (z komórek Hurthla) tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

**Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Nexavar w ramach RDTL**

Dane kosztowe	Koszt Nexavar (sorafenib)	
	wg zlecenia MZ	wg DGL
<b>Wariant</b>		
<b>Cena 1 opakowania leku [PLN]</b>	14 334	8 745
<b>Koszt 3 cykli terapii/1 pacjenta [PLN]</b>	43 003	26 236
<b>populacja docelowa</b>	10	
<b>Koszt 3 cykli terapii brutto populacji docelowej [PLN]</b>	430 030	262 358
<b>Koszt 12 cykli populacji docelowej [PLN]</b>	1 720 120	1 049 430

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org),
- <http://kce.fgov.be>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com),
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).
- <https://www.nccn.org/>
- <https://ptok.pl/>
- <https://www.ishworld.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.termedia.pl/>

W dniu 24.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w oksyfilnym raku tarczycy. Ponieważ nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych odnoszących się wnioskowanego wskazania, zdecydowano się przedstawić rekomendacje kliniczne odnalezione w ramach raportu Nexavar 2019 (OT.422.26.2019) i Nexavar 2018 (OT.422.47.2018), dotyczące leczenia zróżnicowanych nowotworów tarczycy (w tym również z komórek Hurthla).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje dot. leczenia raka tarczycy</b>		
<b>Jarząb 2018</b> Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych*	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy	<p><b>Sorafenib zalecany jest w terapii zaawansowanego, nieresekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy (w tym z komórek Hurthla) opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</b></p> <p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> <li>• Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +)</li> <li>• Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> <li>• Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie operacyjne jest konieczne w przypadku <b>guzów oksyfilnych</b> o średnicy &gt; 1 cm, gdyż ryzyko złośliwości jest u nich wyższe.</li> </ul> <p>Wytyczne wskazują, iż terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: PolCon)</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p>G1 – <i>Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta;</i></p> <p>G2 - <i>Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p>+++ <i>Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji;</i></p> <p>++ <i>Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</i></p> <p>+ <i>Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych;</i></p> <p><i>PolCon - Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>
<p><b>SIE 2018</b> Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym z komórek Hurthla), opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</b></p> <p>Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inhibitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone przez FDA i EMA (tj. sorafenib i lenwatynib) uznaje się obecnie pierwszą linię terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</li> <li>Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane.</li> <li>Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p><b>NCCN 2018</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym, oksyfilnym rakiem tarczycy, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym, w postaci progresywnej i/lub objawowej.</b></p> <p>Zasady leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym i/lub z przerzutowym, oksyfilnym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sorafenib</b> lub lenwatynib (opcja preferowana)<sup>a</sup> należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby<sup>b</sup>.</li> <li>Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych nie zatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopan b, sunityn b, vandetanib, wemurafenib, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne.</li> <li>Resekcję odległych przerzutów lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby.</li> <li>Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p>1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, jednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2B - zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje niejednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>3 - zalecenia oparte o dowody niskiego poziomu, nie ma zgodności ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego.</p>
<p><b>NCI 2018</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nawracającym zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym z komórek Hurthla), opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</b></p> <p>Rak z komórek Hurthla tarczycy jest odmianą raka pęcherzykowego o podobnym rokowaniu i powinien być leczony w ten sam sposób, co rak pęcherzykowy tarczycy.</p> <p>Standardowe opcje leczenia przerzutowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapię celowaną: sorafenib lub lenwatynib (poziom dowodów 1i);</li> <li>• Leczenie operacyjne: resekcja przerzutów;</li> <li>• Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT)</li> </ul> <p>Standardowe opcje leczenia nawrotowego raka tarczycy o obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie operacyjne z lub bez terapii jodem radioaktywnym;</li> <li>• Terapię celowaną: sorafenib lub lenwatynib u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym (poziom dowodów 1i);</li> <li>• Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT)</li> <li>• Chemioterapię.</li> </ul> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1i - badania RCT podwójnie zaślepienie</p> <p>1ii - badania RCT, niez zaślepienie</p> <p>2i - nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne</p> <p>3i - serie przypadków oparte na większej populacji</p> <p>3ii - opisy przypadków</p> <p>3iii - pojedyncze przypadki</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji.</p> <p>Źródło finansowania: publiczne, United States Congress.</p>
<p><b>ATA 2015</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym z komórek Hurthla), opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w postaci progresywnej i objawowej w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod.</b></p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym <b>sorafenibu</b>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej powinno być rozważone w leczeniu opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przerzutowego, szybko postępującego, objawowego i/lub zagrażającego życiu zróżnicowanego raka tarczycy, w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod leczenia. Stosowanie rekomendowane jest w środowisku badania klinicznego. (Siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: umiarkowana).</li> <li>• Chorzy kwalifikujący się do terapii inhibitorami kinaz powinni być poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach wynikających z tej terapii, a także z alternatywnego podejścia obejmującego najlepsze leczenie wspomagające. (Siła rekomendacji: mocna, jakość dowodów: słaba).</li> </ul> <p>Siła zaleceń:</p> <p>Silna - potencjalne korzyści wyraźnie przeważają nad szkodami;</p> <p>Słaba - korzyści równoważą szkody;</p> <p>Bez rekomendacji - korzyści i ryzyko niemożliwe do oceny.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: ATA, bez wsparcia komercyjnego</p>
<b>Rekomendacje dla technologii medycznej</b>		



Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
NICE 2018	Rekomendacje dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatynibu w leczeniu raka tarczycy	<p><b>Sorafenib i lenwatynib są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym z komórek Hurthla) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku poprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej;</li> <li>• przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na modyfikację dawkowania).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lenwatynib i <b>sorafenib</b> stanowią obecnie jedyne opcje leczenia progresywnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy dla pacjentów po przebytej operacji i terapii jodem radioaktywnym. Dla chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatynibu, BSC stanowi jedyną formę terapii.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność <b>sorafenibu</b> (SOR) względem lenwatynibu (LEN). Wyniki badań klinicznych SOR vs placebo oraz LEN vs placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatynibem. Wskazuje się, iż uzyskanie odpowiedzi przekłada się na poprawę objawów, co wpływa na jakość życia pacjenta. Zarówno dla SOR i LEN raportowano poprawę w zakresie oceny przeżycia całkowitego względem placebo, jednocześnie wyniki obarczone są dużą niepewnością.</p> <p>Oszacowana wartość współczynnika kosztów-efektywności przekracza przyjmowany standardowo przez NICE próg 30 000 funtów/QALY. Przy czym należy podkreślić, iż terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz brak obecnie innych dostępnych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu. Ponadto, analiza kosztów-efektywności nie uwzględnia bezpośrednich korzyści dla pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, tj. poprawy w zakresie nasilenia objawów.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: publiczne, Department of Health and Social Care.</i></p>

\*Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne.

a – w badaniu III fazy, w populacji pacjentów powyżej 65 roku obserwowano przewagę lenwatynibu vs placebo w ocenie przeżycia całkowitego.

b – decyzja o zastosowaniu lenwatynibu lub sorafenibu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz współistnienia chorób towarzyszących.

c – 1iDiii – zalecenie na podstawie RCT, podwójnie zaślepienie, z PFS jako głównym punktem końcowym.

d – ATA 2015, system klasyfikacji zaleceń: silna rekomendacja (za lub przeciw) – korzyści zdecydowanie przeważają nad ryzykiem (lub odwrotnie); słaba rekomendacja (za lub przeciw) – zrównoważony stosunek korzyści do ryzyka; siła dowodów: umiarkowana – na podstawie RCT z poważnymi ograniczeniami lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych; słaba – na podstawie badań obserwacyjnych lub opisów przypadków.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono 5 opracowań dotyczących zaleceń klinicznych z zakresu leczenia zróżnicowanego raka tarczycy, w tym oksyfilnego raka z komórek Hurthla (Jarząb 2018, NCCN 2018, NCI 2018, SIE 2018, ATA 2015). 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 oksyfilnym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Wytyczne opublikowane do 2014 r. (tj. przed datą rejestracji leku w tym wskazaniu) uwzględnione w AWA AOTM-OT-4351-41/2014 (PUO 2013, NCCN 2013/2014, ESMO 2012, ATA 2009) wskazują na możliwość rozważenia sorafenibu w leczeniu przerzutowego, progresywnego, 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 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do sorafenibu we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD10: C73). Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego

świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD10 C73 refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C73 obejmuje szerszą grupę wskazań określonych wspólną nazwą „Nowotwór złośliwy tarczycy”, obejmującą różne typy oraz wszystkie stadia zaawansowania choroby. Ponadto, odnalezione wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w terapii zróżnicowanego raka tarczycy, w tym z komórek Hurthla (HCC). W związku z powyższym nie można wnioskować o możliwości stosowania wymienionych leków u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym oksyfilnym rakiem HCC oraz nie mogą one stanowić komparatora dla sorafenibu jako terapii ratunkowej w tym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii sorafenibem w populacji pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym HCC, opornym na leczenie jodem radioaktywnym można wskazać przede wszystkim lenwatinib. Należy jednak podkreślić, iż lenwatinib nie jest obecnie refundowany w Polsce. W przypadku chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatinibu, wytyczne i eksperci wskazują najlepszą terapię wspomagającą (BSC) jako jedyną alternatywną opcję.

W związku z powyższym jako komparator dla sorafenibu stosowanego u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym pęcherzykowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto lenwatinib oraz stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC) bez sorafenibu.



## 11. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Anderson 2013 Roger T. Anderson, John E. Linnehan, Vanita Tongbram, Karen Keating, and Lori J. Wirth. Clinical, Safety, and Economic Evidence in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Literature Review. Volume 23, Number 4, 2013. Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2012.0520
- Brose 2014 Marcia S Brose et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
- Brose 2016 Brose M, Jarzab B, Elisei R., Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses, *Annals of Oncology* 27(Supplement 6): vi328–vi350, 2016
- Donato 2018 Donato S, Santos R et. Al, Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas, *International Journal of Endocrine Oncology*, 2018, 5(1).
- Gupta-Abramson 2008 Vandana Gupta-Abramson, Andrea B. Troxel, Anoma Nellore, Kanchan Puttaswamy, Maryann Redlinger, Kathy Ransone, Susan J. Mandel, Keith T. Flaherty, Laurie A. Loevner, Peter J. O'Dwyer, and Marcia S. Brose. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3279
- Hoftijzer 2009 Hendrieke Hoftijzer et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* (2009) 161 923–931
- Kawalec 2016 Kawalec, P., Malinowska-Lipień, I., Brzostek, T., & Kózka, M. (2016). Lenvatyn b for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16(12), 1303–1309
- Klein Hesselink 2015 Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapitejn E, et. Al., Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Endocrinology*, 2015, 172, R215 – R225
- Kloos 2009 Richard T. Kloos, Matthew D. Ringel, Michael V. Knopp, Nathan C. Hall, Mark King, Robert Stevens, Jiachao Liang, Paul E. Wakely Jr, Vasyl V. Vasko, Motoyasu Saji, Jennifer Rittenberry, Lai Wei, Daria Arbogast, Minden Collamore, John J. Wright, Michael Grever, and Manisha H. Shah. Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer. *Clin Oncol* 27:1675-1684. © 2009 by American Society of Clinical Oncology
- Schneider 2012 T C Schneider et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *European Journal of Endocrinology* 167 643–650. DOI: 10.1530/EJE-12-0405
- Shen 2014 Chen-Tian Shen, Zhong-Ling Qiu, Quan-Yong Luo. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* (2014) 21, 253–261. DOI: 10.1530/ERC-13-0438

### Rekomendacje kliniczne

- ATA 2016 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- Jarzab 2018 Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):34-74.
- NCCN 2018 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2018 — November, 2018. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf) [dostęp 6.12.2018 r.]
- NCI 2018 PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 30.11.2018. Available at: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>. Accessed [dostęp 7.12.2018 r.]
- NICE 2018 Lenvatynib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] Published date: 08 August 2018
- SIE 2018 Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876

### Pozostałe publikacje

- AOTM-OT-4351-41/2014 Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym

---

Berdelou 2018	Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, <i>Endocrine-Related Cancer</i> (2018) 25, R209–R223
ChPL Lenvima	Charakterystyka Produktu leczniczego Lenvima
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar
Fordham 2015	Fordham B, Kerr C, Freitas H, et.al., Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2015; 9: 1561–1572.
Klimowicz 2016	Aleksandra Klimowicz. Rozprawa doktorska "Rekombinowana ludzka tyreotropina w diagnostyce i terapii zróżnicowanego raka tarczycy". Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2016
Menon 2018	Lakshmi Pakath Menon, SpyridoulaMaraka. An Unusual Case of Metastatic Follicular Thyroid Cancer 40 Years after Initial Diagnosis. <a href="https://doi.org/10.1155/2018/2019235">https://doi.org/10.1155/2018/2019235</a>
NICE 2017	Multiple Technology Appraisal Lenvatinib and sorafen b for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059] Committee papers
Raport Nexavar 2018	Raport AOTMiT nr: OT.422.47.2018 "Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)
Raport Nexavar 2019	Raport AOTMiT nr OT.422.26.2019 (Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73)

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 22.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search sorafenib[Title/Abstract]	6907
2	Search sorafenib[MeSH Terms]	0
3	Search nexavar[Title/Abstract]	156
4	Search nexavar[MeSH Terms]	0
5	Search BAY 43-9006[Title/Abstract]	137
6	Search "Sorafenib"[Mesh]	0
7	Search "Sorafenib"[Mesh] Schema: all	0
8	Search (BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[Title/Abstract] OR Sorafenib N-Oxide[Title/Abstract] OR Sorafen b N Oxide[Title/Abstract] OR BAY-673472[Title/Abstract] OR BAY 673472[Title/Abstract] OR BAY 545-9085[Title/Abstract] OR BAY 545 9085[Title/Abstract] OR BAY 5459085[Title/Abstract] OR BAY-545-9085[Title/Abstract] OR BAY5459085[Title/Abstract] OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methamide-4-methylbenzenesulfonate[Title/Abstract])	0
9	Search (BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[Title/Abstract] OR Sorafenib N-Oxide[Title/Abstract] OR Sorafen b N Oxide[Title/Abstract] OR BAY-673472[Title/Abstract] OR BAY 673472[Title/Abstract] OR BAY 545-9085[Title/Abstract] OR BAY 545 9085[Title/Abstract] OR BAY 5459085[Title/Abstract] OR BAY-545-9085[Title/Abstract] OR BAY5459085[Title/Abstract])	149
10	Search (#11 or #1 or #3 or #5)	6989
11	Search differentiated[Title/Abstract]	159343
12	Search different	2860991
13	Search (#13 or #14)	2991667
14	Search thyroid[Title/Abstract]	173351
15	Search thyroid[MeSH Terms]	55882
16	Search (#16 or #17)	182642
17	Search cancer[Title/Abstract]	1517399
18	Search cancer[MeSH Terms]	3107484
19	Search carcinoma[Title/Abstract]	555023
20	Search carcinoma[MeSH Terms]	599976
21	Search (#19 or #20 or #21 or #22)	3558999
22	Search (#23 and #18 and #15)	14745
23	Search (#12 and #24)	208

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 22.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sorafenib.ab,kw,ti.	13576
2	exp sorafenib/	25357
3	exp sorafenib/	25368
4	nexavar.ab,kw,ti.	294
5	differentiated.ab,kw,ti.	208487
6	different.ab,kw,ti.	3540923
7	thyroid.ab,kw,ti.	200999

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	exp thyroid gland/	47265
9	exp sorafenib/	25354
10	cancer.ab,kw,ti.	2131976
11	carcinoma.ab,kw,ti.	724517
12	exp carcinoma/	1024730
13	cancer.mp.	3113964
14	nexavar.mp.	2587
15	1 or 2 or 4 or 14	26141
16	5 or 6	3711976
17	7 or 8	207020
18	10 or 11 or 12 or 13	3464458
19	16 and 17 and 18	20466
20	15 and 19	618

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 22.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("sorafenib"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1154
2	nexavar	29
4	BAY 43 9006	34
5	BAY 439006	34
6	284461730	0
7	284461 73 0	0
8	#1 or #2 or #4 or #5	1165
9	differentiated	2724
10	different	150178
11	#9 or #10	152183
12	thyroid	5578
13	carcinoma	30645
14	cancer	131622
15	#13 or #14	139592
16	#15 and #12 and #11	647
17	#16 and #8	51

## 12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem

