



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
nr 182/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu:  
rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to nowotwór powstający w komórkach C tarczycy, odpowiadających za znaczną część produkcji hormonu kalcytoniny. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN w 2016 r. wyniosła 4015 osób. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rdzeniasty rak tarczycy stanowi ok. 5% wszystkich zachorowań na raka tarczycy. Jest to jeden z najbardziej agresywnych typów raka tego gruczołu. Mimo, że RRT stanowi jedynie ok. 5% nowotworów złośliwych tarczycy, szacuje się, że jest przyczyną ok. 13% zgonów związanych z tą grupą nowotworów. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Współczynnik 10-letniego przeżycia pacjentów w regionalnym stopniu rozwoju choroby wynosi 75%, a w przypadku pacjentów z przerzutami odległymi w momencie rozpoznania wynosi 20%.*

*Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do leków, produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W analizie uwzględniono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia rdzeniastego raka tarczycy, 2 pochodziły z Polski (Polskie Towarzystwa Naukowe 2018, PTOK 2013), a pozostałe były zagraniczne (NCCN 2019, ESMO 2012 update 2018, PTA 2015 oraz BTA 2014). Zgodnie z wytycznymi podstawą leczenia rdzeniastego raka tarczycy jest leczenie operacyjne. W przypadku nieradykalnej operacji lub choroby nieresekcyjnej zalecana jest radioterapia. Nie ma wskazań*



do leczenia jodem 131 chorych na raka rdzeniastego. U pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, bądź najlepsze leczenie wspomagające/aktywną obserwację w przypadku choroby bezobjawowej. Rekomendowanymi inhibitorami kinaz tyrozynowych są wandeetanib i kabozantinib, które są zarejestrowane w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy. Możliwość zastosowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych jest zalecana jedynie przez najnowsze wytyczne NCCN z 2019 r. W wytycznych NCCN wskazano, że u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy, u których nastąpiła wznowa odległa lub oporna na leczenie choroba z przerzutami odległymi stosowanie innych niż wandeetanib i kabozantinib inhibitorów kinaz tyrozynowych, komercyjnie dostępnych, takich jak: sorafenib, sunitynib, lenwatinib lub pazopanib może być rozważone jeżeli, udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie wandeetanibu lub kabozantinibu nie jest dostępne lub odpowiednie, lub jeśli nastąpiła progresja podczas terapii wandeetanibem lub kabozantinibem. Należy zaznaczyć, że dane przekazane z MZ zawierają informacje, że u pacjenta zastosowano wcześniej jedynie zabieg operacyjny, radioterapię i leczenie jodem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy oceniono w metaanalizie Vuong (2019), która jednak w zakresie sorafenibu obejmuje jedynie wyniki pochodzące z 5 badań obserwacyjnych i 3 badań II fazy, w sumie 101 pacjentów. We wszystkich analizowanych badaniach dawka początkowa sorafenibu była zgodna z dawkowaniem podanym we wniosku. Należy zaznaczyć, że w metaanalizie nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Na podstawie publikacji źródłowych zebranych przez AOTMiT wykazano, że OS (całkowite przeżycie) był przedmiotem oceny w badaniach Ahmed 2011, Ito 2017, Benekli 2015, Capdevila 2012 i Lam 2010. W żadnym z tych badań nie osiągnięto jednak mediany przeżycia w okresie raportowanej obserwacji. W ramach przeprowadzonej metaanalizy dla PFS (przeżycie bez progresji) otrzymano wynik 14,5 mies. Dodatkowy przegląd publikacji dokonany przez AOTMiT ujawnił, że mediana PFS w badaniu de Castroneves 2016 wyniosła 9 mies., jednak po wykluczeniu z analizy trzech pacjentów o agresywnym przebiegu choroby medianę PFS oszacowano na 12 mies. Nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej na zastosowanie terapii. Wg wyników metaanalizy odsetek odpowiedzi częściowej na leczenie sorafenibem wynosi 21% (w poszczególnych badaniach w zakresie od 0% do 50%). Metaanaliza danych dot. wystąpienia odpowiedzi w postaci stabilnej choroby wykazała, że częstość tej odpowiedzi wynosi 58% (w zakresie 25% – 86%).

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki metaanalizy Vuong 2019 wskazują, że ok. 50% chorych wymagało redukcji początkowej dawki (zakres w badaniach 20-88%). Natomiast ok. 8% pacjentów zaprzestało leczenia sorafenibem z uwagi na działania niepożądane (zakres w badaniach 0-25%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka skórna, zmęczenie, biegunka, utrata masy ciała, stan zapalny błon śluzowych, łysienie i wzrost ciśnienia krwi. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa o dowolnym nasileniu wystąpiła u 69% chorych, a o nasileniu w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 18% chorych. Uzyskane wyniki są zgodne z informacjami zawartymi w ChPL Nexavaru oraz danymi o podejrzewanych działaniach niepożądanych z bazy WHO. ChPL Nexavaru wskazuje dodatkowo na wpływ sorafenibu na wydłużenie odcinka QT, a wśród działań niepożądanych potencjalnie zagrażających życiu, występujących z mniejszą częstością: odwracalną tylną leukoencefalopatię, przełom nadciśnieniowy, zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.), perforację przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane lekiem, toksyczną nekrolizę naskórka. FDA klasyfikuje sorafenib jako lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne leku Nexavar zarówno w Europie jak i w Stanach Zjednoczonych obejmują między innymi leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), które nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach. Tym samym brak jest oceny stosunku relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar w omawianym wskazaniu przeprowadzonego przez EMA lub FDA.

Korzyści i ryzyko stosowania sorafenibu w zaawansowanym RRT zostały wskazane przez autorów przeglądu systematycznego Vuong 2019, stanowiącego główne źródło dowodów na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w ramach niniejszego raportu. W ocenie autorów publikacji Vuong 2019 wyniki przeprowadzonego przez nich przeglądu świadczą o niewielkiej skuteczności sorafenibu w leczeniu chorych z zaawansowanym RRT przy stosunkowo wysokiej częstości występowania działań niepożądanych mogących wpływać na jakość życia pacjentów. Jako potencjalną grupę mogącą skorzystać z ocenianej interwencji określono pacjentów z chorobą przerzutową lub nagłą progresją, u których stwierdzono niepowodzenie innych terapii, przy czym w trakcie terapii należy monitorować występowanie działań niepożądanych.

### Konkurencyjność cenowa

Jako komparator podstawowy dla ocenianej interwencji w ramach niniejszego raportu wybrano brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC). Natomiast jako komparator dodatkowy wybrano wandetanib (Caprelsa).

Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach stosowania BSC u pacjentów z analizowanej populacji odstąpiono od szacowania kosztów BSC w ramach niniejszego raportu. W przypadku leku wandetanib (Caprelsa), koszt 3-miesięcznej terapii wszystkich pacjentów z populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym (125 pacjentów) wyniósł [REDACTED], a rocznej terapii [REDACTED]. Cenę leku Caprelsa zaczerpnięto ze zlecenia MZ z 2017 roku, które dotyczyło oceny zasadności refundacji leku we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach RDTL.

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ekspertów klinicznych. W wariancie podstawowym przyjęto wielkość populacji wynoszącą 125 pacjentów, w wariantach skrajnych przyjęto 50 i 200 pacjentów. Przy założeniu, że populacja docelowa wynosi 125 pacjentów, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Nexavar wszystkich pacjentów w wariancie prawdopodobnym wyniesie [REDACTED], a koszt rocznej terapii wyniesie [REDACTED].

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, jako terapie zalecane po leczeniu operacyjnym i radioterapii, wskazali inhibitory kinaz tyrozynowych (wandetanib, kabozantynib, sorafenib) oraz leczenie objawowe. W niniejszej analizie jako główną technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego. Jako komparator dodatkowy przyjęto natomiast wandetanib. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sorafenib z wybranymi komparatorami w analizie oceny skuteczności w populacji docelowej najlepszej terapii wspomagającej przedstawiono na podstawie badania randomizowane dla wandetanibu, uwzględniającego ramię placebo Wells 2012, a skuteczności wandetanibu na podstawie przeglądu systematycznego Trimboli 2018.

Zarówno autorzy publikacji Vuong 2019, jak i ekspert prof. Zgliczyński na podstawie dostępnych wyników badań uznali skuteczność sorafenibu w przerzutowym RRT za porównywalną z wandetanibem (dodatkowy komparator w niniejszej analizie) oraz kabozantynibem. Natomiast prof. Gut

uwzględniając m.in. część badań włączonych do przeglądu Vuong 2019 stwierdził mniejszą skuteczność sorafenibu względem wandetanibu i kabozantynibu. Wskazał jednak, że sorafenib może stanowić kolejną linię terapii.

Autorzy przeglądu wskazali potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych III fazy, które mogłyby potwierdzić uzyskane wyniki.

Wandetanib (Caprelsa) podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu dwukrotnie. W 2017 roku zlecenie MZ dotyczyło oceny zasadności refundacji leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby, a w 2018 r. w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”. W obu przypadkach zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali refundację powyższej technologii w analizowanym wskazaniu.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy jest brak dowodów naukowych, które w wystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej tej terapii.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.42.2019, „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)”, data ukończenia: 19 czerwca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer AG, Genzyme Europe B.V.) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bayer AG, Genzyme Europe B.V.).