



Opinia nr 49/2019

z dnia 25 czerwca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W ramach analizy klinicznej jako komparatory dla wnioskowanej technologii medycznej uwzględniono wandetanib, który został oceniony przez Agencję w ramach RDTL w zbliżonym wskazaniu oraz najlepszą terapię wspomagającą (BSC ang. best supportive care).

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Vuong 2019 oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Trimboli 2018 dot. terapii wandetanibem we wnioskowanym wskazaniu. Skuteczność najlepszej terapii wspomagającej została przedstawiona na podstawie ramienia kontrolnego RCT dla wandetanibu uwzględnionego w przeglądzie Trimboli 2018 (Wells 2012). Powyższe dowody naukowe, nie stanowią jednak porównań bezpośrednich i w większości są badaniami obserwacyjnymi. Jednocześnie heterogeniczność badań włączonych do tych analiz podważa możliwość wiarygodnego wnioskowania w oparciu o uzyskane wyniki. Uwzględniając liczne ograniczenia przeprowadzonej analizy, brak jest możliwości określenia skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej terapii w stosunku do komparatorów.

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie leków: wandetanibu i kobazantynibu. Kobazantynib, ze względu na otrzymanie negatywnej rekomendacji w ramach wniosku



o objęcie refundacją, nie może być finansowany w ramach RDTL, dlatego też nie został uznany jako komparator dla sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach RDTL. Możliwość zastosowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych jest zalecana jedynie przez najnowsze wytyczne NCCN 2019, gdzie wskazano, że zastosowanie sorafenibu może być rozważone jeżeli udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu nie jest dostępne lub odpowiednie, lub jeśli nastąpiła progresja podczas terapii wandetanibem lub kabozantynibem. W związku z powyższym, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie sorafenibu nie jest wskazywane przez wytyczne, jako preferowana terapia. Ponadto sorafenib nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy (ICD-10 C 73) jest nowotworem złośliwym mogącym wywodzić się z:

- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę:
 - rak rdzeniasty (MTC, ang. medullary thyroid cancer; 5% wszystkich przypadków raka tarczycy).
- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - rak zróżnicowany (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*):
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny).

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to nowotwór powstający z komórek C tarczycy wytwarzających kalcytoninę, czyli hormon odpowiedzialny za regulację poziomu wapnia i fosforu w organizmie. Jest to rzadki nowotwór, stanowiący 4–5% wszystkich zachorowań na raka tarczycy. Rak rdzeniasty tarczycy to jeden z najbardziej agresywnych typów raka tego gruczołu. Może przybrać dwie postacie – sporadyczną lub dziedziczną. Choroba rozprzestrzenia się miejscowo w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz otaczających mięśni i tchawicy, a drogą naczyń chłonnych i krwionośnych daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia płuc, wątroby i kości.

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny. Rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych, dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). W raku rdzeniastym charakterystycznym objawem, ale jednocześnie rzadkim, jest biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,3/100 tys./rok u kobiet i 1,7/100 tys./rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN w 2016 r. wyniosła 4015 osób, z czego 683 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 3332 u kobiet. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rdzeniasty rak tarczycy stanowi ok. 5% wszystkich zachorowań na raka tarczycy.

Według danych zamieszczonych na stronie orpha.net rdzeniasty rak tarczycy stanowi 1-2% woli guzkowych tarczycy, a szacowana częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 1-9/100 000.

Mimo, że RRT stanowi jedynie ok. 5% nowotworów złośliwych tarczycy, szacuje się, że jest przyczyną ok. 13% zgonów związanych z tą grupą nowotworów.

Według publikacji Randle 2017 5-letnie przeżycie chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy w latach 2003 – 2012 wyniosło w Stanach Zjednoczonych 51%, natomiast współczynnik przeżycia 10-letniego w tym okresie osiągnął 44%.

W publikacji Priya 2017 wskazano, że współczynnik 10-letniego przeżycia całkowitego chorych na rdzeniastego raka tarczycy ściśle zależy od stopnia zaawansowania choroby i wynosi 95% u pacjentów z chorobą zlokalizowaną i 75% u pacjentów w regionalnym stopniu rozwoju choroby. Natomiast jedynie 20% pacjentów z przerzutami odległymi w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat, co jest znacznie niższym wynikiem niż w przypadku zróżnicowanych nowotworów tarczycy.

W ocenie ekspertów klinicznych, rokowanie pacjentów z przerzutowym/miejscowo-zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu finansowanych technologii medycznych jest złe.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie leków: wandetanib i kobazantynib u pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy.

Uwzględniając tryb wniosku (RDTL), zakładający wyczerpanie możliwości terapii refundowanych ze środków publicznych, oraz odnalezione wytyczne kliniczne jako technologię alternatywną wskazano stosowanie wandetanibu oraz najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. best supportive care). Kobazantynib, wymieniany przez wytyczne na równi z wandetanibem, ze względu na otrzymanie negatywnej rekomendacji w ramach wniosku o refundację, nie może być finansowany w ramach RDTL zgodnie z obowiązującymi zapisami ustawowymi, dlatego nie został uznany jako komparator.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

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

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

Zastosowanie wnioskowanej terapii we wskazaniu rdzeniasty rak tarczycy, byłoby zastosowaniem off-label.

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

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

- dla sorafenibu:
 - Vuong 2019 – przegląd systematyczny do którego włączono 8 badań w tym:
 - 3 badania II fazy (Ahmed 2011, Ito 2017, Lam 2010), 4 badania retrospektywne (Benekli 2015, Capdevila 2012, de Castroneves 2016, Frank-Raue 2011),
 - 1 badanie prospektywne w postaci serii przypadków (Kocsis 2018);

Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy; Liczba pacjentów w badaniach wynosiła od 5 do 21; mediana okresu obserwacji/terapii wynosiła od 9 do 24 miesięcy.

- dla wandetanibu:
 - Trimboli 2018 – przegląd systematyczny do którego włączono 10 badań w tym:
 - 8 badań obserwacyjnych (Robinson 2010, Wells 2010, Fox 2013, Chougnet 2015, Akshintala 2015, Tiedje 2016, Uchino 2017, Werner 2017),
 - 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (Wells 2012 – III fazy, badanie bez podanego autora z 2016 – IV fazy). W badaniu Wells 2012, komparator stanowiło placebo, natomiast w drugim z badania stosowano sorafenib w różnych dawkach.

Cel opracowania: ocena skuteczności wandetanibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego rdzeniastego raka tarczycy; liczba pacjentów wynosiła od 10 do 231; mediana okresu terapii wynosiła od 8,7 do 39,2 miesięcy.

Oceny jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania dokonano za pomocą kwestionariusza AMSTAR 2.

Jakość przeglądu Vuong 2019 oceniono na niską. Przegląd nie zawiera dokładnego opisu włączonych badań w zakresie ocenianych punktów końcowych. Nie podano również listy wykluczonych badań. Autorzy przeglądu nie dokonali oceny jakości uwzględnionych dowodów, w związku z czym nie dokonali analizy wpływu jakości włączonych badań na wyniki analizy. Agencja uznała powyższe odstępstwa za krytyczne.

Jakość przeglądu Trimboli 2018 oceniono na umiarkowaną. Punkty zostały odjęte z powodu braku szczegółowego omówienia wpływu heterogeniczności wyników na jakość przeprowadzanego przeglądu oraz braku omówienia przyczyn potencjalnego ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach i jego wpływu na wyniki metaanalizy. Punktację obniżono również ze względu na brak listy wykluczonych badań, a także z uwagi na brak charakterystyki populacji pacjentów biorących udział w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano następujące punkty końcowe:

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

Skuteczność

Vuong 2019

- Przeżycie całkowite

Na podstawie publikacji źródłowych stwierdzono, że OS stanowiący istotny klinicznie punkt końcowy 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 obserwacji.

- Przeżycie bez progresji

Metaanalizę danych dla punktu końcowego PFS przeprowadzono dla 5 badań i otrzymano wynik 14,5 miesiąca (95% CI: 12,4; 16,3). Zakres osiągniętego PFS wyniósł od 10,5 do 19,1 mies. (wynik prawdopodobnie w postaci mediany).

- Odpowiedź na leczenie

W żadnym z badań nie wskazano, aby u któregoś z pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita.

Zgodnie z wynikami metaanalizy:

- Częstość występowania odpowiedzi częściowej wynosi 21% (95% CI: 9; 33). Częstość występowania odpowiedzi częściowej we włączonych badaniach mieści się w zakresie od 0% do 50%;
- Częstość występowania odpowiedzi w postaci stabilnej choroby wynosi 58% (95% CI: 41; 75). Częstość występowania odpowiedzi w postaci stabilnej choroby we włączonych badaniach mieści się w zakresie od 25% do 86%.

W publikacji Vuong 2019 dodatkowo podano, że korzyść kliniczna zdefiniowana jako wystąpienie częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby wyniosła 82% (95% CI: 75; 90).

Autorzy publikacji Vuong 2019 uznali skuteczność sorafenibu w przerzutowym RRT za porównywalną z wandetanibem. Autorzy przeglądu wskazali jednak potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych III fazy, które mogłyby potwierdzić uzyskane wyniki.

Bezpieczeństwo

Vuong 2019

W większości włączonych badań do przeglądu dostępne były dane nt. częstości występowania redukcji dawkowania i zaprzestania leczenia.

Wyniki metaanalizy wskazują, że:

- ok. 50% (95% CI: 39; 62) chorych wymagało redukcji początkowej dawki (400 mg 2x dziennie);
- ok. 8% (95% CI: 2; 15) pacjentów zaprzestało leczenia sorafenibem z uwagi na działania niepożądane.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka skórna, zmęczenie, biegunka, utrata masy ciała, stan zapalny błon śluzowych, łysienie i wzrost ciśnienia krwi.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym zarówno ogółem (69% chorych), jak i w przypadku poważnych działań niepożądanych (18% chorych) była erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

W ChPL dookreślono, że działaniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często $\geq 1/10$ są: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofostatemia, krwotok, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopą, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból, gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy;

- często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ są: zapalenie mieszków włosowych, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia, depresja, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, szумы uszne, zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał, nagłe zaczerwienienie, wyciek z nosa, dysfonia, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, dysfagia, choroba refleksowa przełyku, rogowiak kolczysto komórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczające zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza, ból stawów, skurcze mięśni, niewydolność nerek, białkomocz, zaburzenia erekcji, astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz.

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

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

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa sorafenibu:

- FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*) - Sorafenib został oznaczony jako *Most-DILI-concern drug*, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar.
- WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*) - Przy pomocy wyszukiwarki VigAccess odnaleziono zestawienie liczby podejrzewanych działań niepożądanych dla leku sorafenib (dane na dzień 17.06.2019 r.).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia żołądka i jelit (9657), w tym najczęściej raportowano: biegunkę (4036), nudności (1696), ból brzucha (1275), wymioty (1115);
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9496), w tym najczęściej: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (3088), wysypka (2133), łysienie (1207), świąd (1010);
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (7950), w tym najczęściej: zmęczenie (1995), astenia (1455), zgon (1198).
- Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące sygnałów nt. wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy. Uznano, że odnalezione informacje nie są wystarczające do stwierdzenia związku stosowania sorafenibu z tym zdarzeniem niepożądanym. Ponadto, zidentyfikowano również informacje nt. sygnału dotyczącego rozwarstwienia tętnicy i tętniaka, który odnosił się do sorafenibu i innych leków wykazujących działanie inhibitorów receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń.

Nie odnaleziono komunikatów na stronie URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Uwzględniając fakt, że wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniami rejestracyjnymi, ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar, nie została przeprowadzona przez EMA.

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.

Eksperti kliniczni wskazują, że korzyści zdrowotne przewyższają ryzyko stosowania, w szczególności uwzględniając sytuację, w której brak jest innych możliwości leczenia.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z wybranymi komparatorami. Odnalezione przeglądy systematyczne zostały oparte w głównej mierze na badaniach jednoramiennych. Utrudnia to wnioskowanie o relatywnej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii sorafenibem we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto na niepewność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- autorzy publikacji Vuong 2019 wskazali, że z uwagi na fakt, że włączone badania sorafenibu były nierandomizowane i niezaślepiene, ich wyniki mogą być przeszacowane. Z tego względu konieczne jest przeprowadzenie badań III fazy;
- w publikacji Vuong 2019 zauważono znaczną heterogeniczność uwzględnionych badań dla sorafenibu, widoczną w wynikach przeprowadzonych analiz (wysoka wartość parametru I^2 – od 63% do 74%). Jednak z uwagi na niewielką liczbę włączonych badań niemożliwe było wykonanie analizy w podgrupach lub metaregresji;
- do opracowania Vuong 2019 włączono badania, w których ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano za pomocą różnych wersji kryteriów RECIST, co utrudnia interpretację uzyskanych wyników;
- autorzy przeglądu Trimboli 2018 wskazują na różnice w dawkowaniu wandetanibu oraz różny okres obserwacji pomiędzy włączonymi badaniami do przeglądu, a także różną charakterystykę populacji biorących udział w badaniach. Ponadto autorzy wskazują, że we włączonych badaniach ocena punktów końcowych oparta była zarówno na kryteriach oceny odpowiedzi RECIST 1.0 jak i RECIST 1.1. Wszystkie powyżej wymienione rozbieżności mają wpływ na raportowane w przeglądzie wyniki zbiorcze;
- ograniczeniem przeglądu Trimboli 2018 jest również synteza wyników badania RCT łącznie z wynikami badań nierandomizowanych bez jednoczesnego przeprowadzenia stosowanych analiz wrażliwości.

Dodatkowo należy wskazać, że Agencja dokonała przeglądu publikacji badań pierwotnych włączonych do przeglądu Vuong 2019. Odnaleziono informację, że w badaniu de Castroneves 2016 mediana PFS wyniosła 9 mies., jednak po wykluczeniu z analizy trzech pacjentów o agresywnym przebiegu choroby medianę PFS oszacowano na 12 mies. W przeglądzie Vuong 2019 prawdopodobnie został uwzględniony wyższy wynik.

Ponadto stwierdzono, że w kolejnych dwóch badaniach PFS był oceniany, jednak w momencie analizy danych nie osiągnięto mediany (o czym nie wspomniano w przeglądzie Vuong 2019). W jednym z badań mediana okresu obserwacji dla całej populacji wyniosła 19 mies. (brak danych dla subpopulacji z RRT), w drugim badaniu zaś mediana okresu leczenia w grupie chorych z RRT wyniosła 6 mies. W przypadku nieosiągnięcia mediany PFS w danym okresie obserwacji/leczenia należy oczekiwać, że mediana PFS nie będzie niższa niż mediana dla tego okresu obserwacji/leczenia. Jednakże powyższe dane nie wpływają na zmianę zakresu PFS podanego w publikacji Vuong 2019.

Efektywność technologii alternatywnych

Wandetanib

Autorzy przeglądu Trimboli 2018 wskazują, że w żadnym z włączonych do przeglądu badań nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Jedynie w publikacji źródłowej Wells 2012 autorzy odnieśli się do oceny przeżycia całkowitego i zaznaczyli, iż dane dotyczące OS były niedojrzałe w momencie wstępnej analizy danych z badania, a końcowy wynik OS zostanie ocieniony, gdy dojdzie do zgonu 50% pacjentów.

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniono w pięciu spośród dziesięciu włączonych do przeglądu badań. Mediana PFS wynosiła od 7 do 30,5 miesiąca.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) oceniono w trzech z dziesięciu włączonych do przeglądu badań. Mediana TTR wynosiła od 4,3 do 18,6 miesiąca.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oceniono w trzech wśród dziesięciu badań. Mediana DOR wyniosła od 10,2 do 22,2 miesięcy.

Częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR) we włączonych badaniach mieściła się w zakresie od 0 do 2%. Wyniki metaanalizy wskazują, że częstość występowania odpowiedzi całkowitej wynosi 0,07% (95%CI: 0,007; 0,2), $I^2=0\%$. Mniej niż 1 pacjent na 100 z rdzeniastym rakiem tarczycy osiąga CR w wyniku leczenia wandetanibem.

Częstość występowania stabilnej choroby wynosiła od 22% do 63%. Wyniki metaanalizy wskazują, że odpowiedź w postaci stabilnej choroby występuje z częstością 47% (95%CI: 42; 51), $I^2=45\%$. Odpowiedź ta utrzymywała się do końca trwania badań.

Z uwagi na brak analizy bezpieczeństwa w przeglądzie Trimboli 2018 (przegląd dotyczył oceny wyłącznie skuteczności terapii wandetanibem), przedstawiono działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Caprelsa.

Zgodnie z ChPL Caprelsa najczęściej występujące działania niepożądane podczas stosowania wandetanibu to biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

BSC

W publikacji Trimboli 2018 wskazano, że wśród pacjentów przyjmujących placebo w jedynym badaniu pierwotnym włączonym do przeglądu (badanie Wells 2012) PFS wyniósł 19,3 miesiące, a czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 16,3 miesiąca.

Do ramienia placebo w badaniu Wells 2012 przydzielono 100 pacjentów. Mediana czasu leczenia pacjentów w ramieniu placebo wyniosła 39,9 tygodni.

W badaniu Wells 2012 oceniano przeżycie całkowite (OS), jednak w momencie przeprowadzania analizy dane dot. OS były niedojrzałe.

W ramach pozostałych punktów końcowych w badaniu Wells 2012 oceniano PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*), odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*), odsetek odpowiedzi biochemicznej na podstawie stężenia kalcytoniny oraz odsetek odpowiedzi biochemicznej na podstawie CEA (ang. *carcinoembryonic antigen*, antygen rakowo-płodowy).

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologię alternatywną dla sorafenibu uznano wandetanib oraz BSC.

Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach stosowania BSC u pacjentów z analizowanej populacji odstąpiono od szacowania kosztów BSC.

Dane o kosztach 1 opakowania produktu leczniczego Nexavar zawierającego 112 tabletek, wystarczającego na 28 – dniową terapię sorafenibem, pochodzą ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami NFZ za okres styczeń-marzec 2019 r. [REDACTED]

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii wynosi:

- dla produktu leczniczego Nexavar:
 - uwzględniając cenę zgodnie ze zleceniem MZ – [REDACTED];
 - uwzględniając cenę zgodnie z komunikatem DGL za okres styczeń-grudzień – 28 402 zł.
- dla produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib):
 - uwzględniając koszty ze zlecenia MZ z 2017 roku: [REDACTED].

Należy mieć na uwadze, że zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 opakowań produktu leczniczego Nexavar, które łącznie zawierają 336 tabletek, zatem lek zostanie wykorzystany w ciągu 84 dni. Koszt 3 opakowań leku Nexavar wynosi, zgodnie z ceną ze zlecenia MZ, [REDACTED], a zgodnie z ceną z DGL 26 217 zł.

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

Oszacowania liczebności populacji docelowej, na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, wynosi od 50 do 200 pacjentów. W związku z powyższym, wpływ na system ochrony zdrowia analizowano w 3 wariantach: podstawowym – 125 pacjentów (średnia z informacji uzyskanych od ekspertów), minimalnym – 50 pacjentów oraz maksymalnym – 200 pacjentów.

Koszt brutto w wariantach podstawowym:

- 3-miesięcznej terapii wynosi:
 - dla produktu leczniczego Nexavar:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED];
 - zgodnie z DGL: 3 550 253 zł.
 - dla produktu leczniczego Caprelsa:
 - Zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED].
- rocznej terapii wynosi:
 - dla produktu leczniczego Nexavar:
 - zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED];
 - zgodnie z DGL: 14 240 025 zł.
 - dla produktu leczniczego Caprelsa:
 - Zgodnie ze zleceniem MZ: [REDACTED].

Ograniczenia

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka tarczycy:

- PTOK 2013 Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;
- Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” 2018;
- ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology, zaktualizowane w 2018 roku) – europejskie wytyczne;
- BTA 2014 (British Thyroid Association) – Wielka Brytania;
- ATA 2015 (American Thyroid Association) – Stany Zjednoczone;
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2019 – Stany Zjednoczone.

W odnalezionych wytycznych klinicznych inhibitory kinaz tyrozynowych są zalecane do stosowania u pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy. Rekomendowanymi lekami są wandetanib i kabozantynib. Możliwość zastosowania innych inhibitorów kinaz tyrozynowych jest zalecana jedynie przez najnowsze wytyczne NCCN. W wytycznych NCCN z 2019 r. wskazano, że u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy, u których nastąpiła wznowa odległa lub oporna na leczenie choroba z przerzutami odległymi stosowanie innych niż wandetanib i kabozantynib inhibitorów kinaz tyrozynowych, komercyjnie dostępnych, takich jak: sorafenib, sunitynib, lenwatinib lub pazopanib może być rozważone jeżeli udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu nie jest dostępne lub odpowiednie, lub jeśli nastąpiła progresja podczas terapii wandetanibem lub kabozantynibem.

Ponadto wytyczne ESMO z 2012 roku (aktualizacja w 2018 roku) oraz ATA z 2015 wskazują na trwające badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (miedzy innymi sorafenibu) w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy, jednakże nie wskazują bezpośrednio sorafenibu jako opcji leczenia, która mogłaby być brana pod uwagę u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy.

Pozostałe wytyczne nie wskazują innych niż wandetanib i kabozantynib inhibitorów kinaz tyrozynowych (w tym sorafenibu) jako opcji leczenia pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.05.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2653.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.42.2019 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.