



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

**Nexavar (sorafenib)**  
**we wskazaniu:**  
rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.42.2019

Data ukończenia: 19 czerwca 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 (nazwa wnioskodawcy) 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, 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 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, Genzyme Europe B.V.

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>131I</b>   | jod radioaktywny   |
| <b>ATA</b>    | Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne (ang. American Thyroid Association)                                       |
| <b>BAC</b>    | biopsja aspiracyjna cienkoigłowa   |
| <b>BSC</b>    | najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)  |
| <b>BTA</b>    | Brytyjskie Towarzystwo Tyreologiczne (ang. British Thyroid Association)  |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| <b>CR</b>     | odpowiedź całkowita (ang. complete response)   |
| <b>CTH</b>    | chemioterapia (ang. chemotherapy)  |
| <b>DCR</b>    | współczynnik kontroli choroby (ang. disease control rate)  |
| <b>DOR</b>    | czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)  |
| <b>DTC</b>    | zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)   |
| <b>DTIC</b>   | dekarbazylna   |
| <b>EBRT</b>   | radioterapia ze źródeł zewnętrznych (ang. external beam radiotherapy)  |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)  |
| <b>ESMO</b>   | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society of Medical Oncology)                         |
| <b>ETA</b>    | Europejskie Towarzystwo Tyreologiczne (ang. European Thyroid Association)  |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)   |
| <b>FTC</b>    | rak pęcherzykowy tarczycy (ang. follicular thyroid cancer)   |
| <b>HCC</b>    | rak tarczycy z komórek Hurthl'a (ang. Hürthle cell carcinoma)  |
| <b>IMTR</b>   | radioterapia z modulowaną intensywnością dawki (ang. intensity-modulated radiation therapy)                      |
| <b>KRN</b>    | Krajowy Rejestr Nowotworów   |
| <b>MTC</b>    | rak rdzeniasty tarczycy (ang. medullary thyroid cancer)  |
| <b>MZ</b>     | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NCCN</b>   | Amerykańska Narodowa Sieć Centrów Leczenia Raka (ang. National Comprehensive Cancer Network)                     |
| <b>NICE</b>   | Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. National Institute for Health and Care Excellence) |
| <b>ORR</b>    | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)   |
| <b>OS</b>     | przeżycie całkowite (ang. overall survival)  |
| <b>PD</b>     | progresja choroby (ang. progressive disease)   |
| <b>PFS</b>    | przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)   |
| <b>PR</b>     | odpowiedź częściowa (ang. partial response)  |
| <b>PTC</b>    | rak brodawkowy tarczycy (ang. papillary thyroid cancer)  |
| <b>PTOK</b>   | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej   |
| <b>RCT</b>    | randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)   |
| <b>RDTL</b>   | ratunkowy dostęp do technologii lekowej  |
| <b>RECIST</b> | kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)                        |
| <b>RFA</b>    | ablacja za pomocą fal radiowych (ang. radiofrequency ablation)   |
| <b>RRT</b>    | rdzeniasty rak tarczycy  |
| <b>RTH</b>    | radioterapia (ang. radiotherapy)   |
| <b>SD</b>     | stabilna choroba (ang. stable disease)   |
| <b>TSH</b>    | hormon tyreotropowy (ang. thyroid stimulating hormone)   |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>TTR</b>  | czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)                                |
| <b>URPL</b> | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| <b>WHO</b>  | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)                       |

## 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>10</b> |
| <b>4. Problem decyzyjny .....</b>  | <b>11</b> |
| 4.1. Problem zdrowotny.....  | 11        |
| 4.2. Technologia wnioskowana .....   | 13        |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....  | 13        |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....  | 14        |
| <b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją .....</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>6. Analiza kliniczna .....</b>  | <b>18</b> |
| 6.1. Opis metodyki.....  | 18        |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....  | 18        |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....   | 19        |
| 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy .....  | 20        |
| 6.3. Wyniki.....   | 21        |
| 6.3.1. Analiza skuteczności .....  | 21        |
| 6.3.1.1. Analiza skuteczności sorafenibu.....  | 21        |
| 6.3.1.2. Analiza skuteczności wandetanibu .....  | 23        |
| 6.3.1.3. Analiza skuteczności najlepszej terapii wspomagającej.....  | 24        |
| 6.3.2. Analiza bezpieczeństwa .....  | 26        |
| 6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa sorafenibu.....  | 26        |
| 6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa wandetanibu .....  | 29        |
| 6.3.2.3. Analiza bezpieczeństwa najlepszej terapii wspomagającej.....  | 31        |
| <b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b> | <b>34</b> |
| <b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>11. Piśmiennictwo .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>12. Załączniki.....</b>   | <b>47</b> |
| 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....  | 47        |
| 12.2. Diagram selekcji badań sorafenibu .....  | 49        |
| 12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ..                        | 50        |

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

27.05.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.2653.2019.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg

- Wnioskowane wskazanie:

rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73)

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli 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 cykli 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:

████████ zł netto /3 mies. (3 opakowania po 112 tabletek)

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.05.2019 r., znak PLD.46434.2653.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.05.2019 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) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych: operacyjnie, radioterapią oraz jodem-131.

### Problem zdrowotny

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) to nowotwór powstający w komórkach C tarczycy, odpowiadających za znaczną część produkcji hormonu kalcytoniny. Jest to jeden z najbardziej agresywnych typów raka tego gruczołu. Może przybrać dwie postacie – sporadyczną lub dziedziczną. Postać sporadyczna dotyczy niemal 80 proc. chorych, pozostałe przypadki stanowią nowotwory o podłożu genetycznym.

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. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa rdzeniasty rak tarczycy stanowi ok. 5% wszystkich zachorowań na raka tarczycy.

W ocenie wszystkich ekspertów, których opinię Agencja uzyskała w toku prac na niniejszym zleceniu, rokowanie pacjentów z przerzutowym/miejscowo-zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu finansowanych technologii medycznych jest złe. 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%

### Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia rdzeniastego raka tarczycy, 2 pochodziły z Polski (Polskie Towarzystwo 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 nieradikalnej operacji lub choroby nieresekcyjnej zalecana jest radioterapia. Nie ma wskazań do leczenia 131I 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 wandetanib i kabozantynib, 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 wznova odległa lub oporna na leczenie choroba z przerzutami odległymi stosowanie innych niż wandetanib i kabozantynib inhibitorów kinaz tyrozynowych, komercyjnie dostępnych, takich jak: sorafenib, sunitynib, lenwatynib 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.

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 (BSC). Jako komparator dodatkowy przyjęto natomiast wandetanib. Nie uwzględniono jako komparatorów dodatkowych dla sorafenibu:

- kabozantynibu – ze względu na negatywną rekomendację Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku w ramach programu lekowego dla rdzeniastego raka tarczycy,
- pozostałych dostępnych na rynku inhibitorów kinaz tyrozynowych w tym: sunitynibu, lenwatynibu i pazopanibu – ze względu na brak rejestracji w analizowanym wskazaniu oraz zalecane przez wytyczne kliniczne stosowanie tych leków po wandetanibie i kabozantynibie.

## Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Vuong 2019 oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, który obejmuje jedynie wyniki dot. sorafenibu pochodzące z badań obserwacyjnych i niekontrolowanych badań II fazy. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sorafenib z wybranymi komparatorami w niniejszym opracowaniu wyniki oceny skuteczności w populacji docelowej najlepszej terapii wspomagającej przedstawiono na podstawie badania RCT dla wandetanibu uwzględniającego ramię placebo Wells 2012, a skuteczności wandetanibu na podstawie przeglądu systematycznego Trimboli 2018.

Do przeglądu Vuong 2019 włączono 5 badań obserwacyjnych i 3 badania II fazy. Łącznie w badaniach leczonych sorafenibem było 101 pacjentów. We wszystkich badaniach dawka początkowa sorafenibu była zgodna z dawkowaniem podanym we wniosku. Mediana okresu obserwacji/terapii wynosiła od 9 do 24 mies. W żadnym z 5 badań, w których oceniano OS nie osiągnięto mediany przeżycia. Zakres osiągniętego przeżycia bez progresji (PFS) wyniósł od 10,5 do 19,1 mies. (wynik prawdopodobnie w postaci mediany, dostępny dla 5/8 badań). W ramach przeprowadzonej metaanalizy dla PFS otrzymano wynik 14,5 mies. (95% CI: 12,4; 16,3). Ocenę odpowiedzi na leczenie w badaniach włączonych do przeglądu przeprowadzono wg kryteriów RECIST. Nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej. Wg wyników metaanalizy odsetek odpowiedzi częściowej na leczenie sorafenibem wynosi 21% (95% CI: 9; 33), przy czym w poszczególnych badaniach odsetek ten mieścił się w zakresie od 0% do 50%. Metaanaliza danych dot. wystąpienia odpowiedzi w postaci stabilnej choroby wykazała, że częstość tej odpowiedzi wynosi 58% (95% CI: 41; 75), zakres w poszczególnych badaniach: 25% – 86%. Ponadto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że korzyść kliniczna zdefiniowana jako wystąpienie częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby wyniosła 82% (95%CI: 75; 90). Zarówno autorzy publikacji Vuong 2019, jak i ekspert prof. Zgliczyński na podstawie ww. wyników uznali skuteczność sorafenibu w przerzutowym RRT za porównywalną z wandetanibem. Prof. Gut zaś powołując się m.in. na dowody uwzględnione w opracowaniu Vuong 2019 stwierdził, że sorafenib wykazuje niższą skuteczność.

Przegląd Trimboli 2018 dot. wandetanibu obejmował 8 badań obserwacyjnych, 1 badanie IV fazy i 1 badanie RCT III fazy kontrolowane placebo. Łącznie w badaniach leczonych wandetanibem było 496 pacjentów. Mediana okresu terapii wynosiła od 8,7 mies. do 39,2 mies. Jedynie w badaniu RCT oceniano przeżycie całkowite, jednak dane dla tego punktu końcowego w momencie wykonywania analizy były niedojrzałe. Mediana PFS we włączonych badaniach (wyniki dostępne w 5/10 badaniach) wyniosła od 7 mies. do 30,5 mies. (nie przeprowadzono syntezy danych). Zgodnie z wynikami metaanalizy częstość występowania odpowiedzi całkowitej wyniosła 0,07% (95% CI: 0,007; 0,200), odpowiedzi częściowej – 35% (95% CI: 31; 40), odpowiedzi obiektywnej (suma odpowiedzi częściowych i całkowitych) – 35% (95% CI: 31; 40), natomiast odsetek odpowiedzi w postaci stabilnej choroby – 47% (95% CI: 42; 51). Zakres częstości występowania odpowiedzi całkowitej w poszczególnych badaniach wyniósł 0 – 2%, natomiast odpowiedzi w postaci stabilnej choroby: 22 – 63%.

Zgodnie z wynikami jednego badania RCT Wells 2012 mediana PFS w grupie przyjmującej placebo wyniosła 19,3 mies. Placebo w badaniu przyjmowało 100 pacjentów. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi (suma odpowiedzi częściowych i całkowitych) osiągnęła wartość 13%, a częstość osiągania kontroli choroby (suma odpowiedzi częściowych, całkowitych i odpowiedzi w postaci stabilnej choroby) 71%, przy czym w 12/13 przypadków obiektywną odpowiedź stwierdzono w fazie open-label badania po zamianie placebo na terapię wandetanibem.

## Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa z opracowania wtórnego Vuong 2019 dotyczyła występowania działań niepożądanych. Wyniki metaanalizy wskazują, że ok. 50% (95%CI: 39; 62) chorych wymagało redukcji początkowej dawki (zakres w badaniach 20-88%). Natomiast ok. 8% (95%CI: 2; 15) pacjentów zaprzestało leczenia sorafenibem z uwagi na działania niepożądane (zakres w badaniach 0-25%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, wysypka skórna, zmęczenie, biegunka, utrata masy ciała, stan zapalny błon śluzowych, łysienie i wzrost ciśnienia krwi. Erytrodyzesteza 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 Nexavar oraz danymi o podejrzewanych działaniach niepożądanych z bazy WHO. ChPL Nexavar wskazuje dodatkowo wpływ sorafenibu na wydłużenie odcinka QT, a wśród działań niepożądanych potencjalnie zagrażających życiu występujących z mniejszą częstością: odwracalną tylną leukoencefalopatię, przelom 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.

Z uwagi na fakt, że przegląd Trimboli 2018 nie obejmował syntezy danych dot. bezpieczeństwa, w niniejszym opracowaniu ograniczono się do przedstawienia informacji o bezpieczeństwie wandetanibu na podstawie ChPL Caprelsa. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas stosowania wandetanibu należą: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy. Podobnie, jak w przypadku sorafenibu wśród chorych stosujących wandetanib obserwuje się również: chorobę śródmiąższową płuc (czasami śmiertelną), zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), a także zespół Stevensa-Johnson należący tak jak toksyczna nekroliza naskórka do zagrażających życiu nekrotycznych reakcji skórnych oraz Torsades de pointes i rumień wielopostaciowy.

Wyniki dot. bezpieczeństwa najlepszej terapii wspomagającej przedstawiono na podstawie ramienia placebo z badania Wells 2012. Do zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych doszło w przypadku 3 (3%) pacjentów z tej grupy. Do najczęstszych (występujących u  $\geq 20\%$  chorych) zdarzeń obserwowanych w grupie placebo należały: biegunka, zmęczenie, ból pleców.

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

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.

Cena opakowania leku Nexavar podana w zleceniu MZ [REDAKTOWANE] od ceny z komunikatów DGL. Z tego względu przeprowadzono oszacowania w dwóch wariantach cenowych.

Przy założeniu, że populacja docelowa wynosi 125 pacjentów, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Nexavar wszystkich pacjentów w wariancie prawdopodobnym wyniesie ok. [REDAKTOWANE], a koszt rocznej terapii wyniesie ok. [REDAKTOWANE]. Uwzględniając cenę z danych DGL wartości te są [REDAKTOWANE] i wynoszą ok. 3,6 mln zł dla 3-miesięcznej terapii oraz ok. 14,2 mln zł dla rocznej terapii populacji docelowej.

W wariantach skrajnych koszty terapii lekiem Nexavar wyniosły:

- w wariancie minimalnym: [REDAKTOWANE] dla terapii 3-miesięcznej i [REDAKTOWANE] dla terapii rocznej przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ oraz 1,4 mln zł dla terapii 3-miesięcznej oraz 5,7 mln zł dla terapii rocznej przy uwzględnieniu ceny z danych DGL,
- w wariancie maksymalnym: [REDAKTOWANE] dla terapii 3-miesięcznej i [REDAKTOWANE] dla terapii rocznej przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ oraz 5,7 mln zł dla terapii 3-miesięcznej i 22,8 mln zł dla terapii rocznej przy uwzględnieniu ceny z danych DGL.

W przypadku leku wandetanib (Caprelsa), koszt 3-miesięcznej terapii wszystkich pacjentów z populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym wyniósł ok. [REDAKTOWANE] a rocznej terapii ok. [REDAKTOWANE]. 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.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 24.05.2019 r., znak PLD.46434.2653.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.05.2019 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 rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych: operacyjnie, radioterapią oraz jodem-131.

Nexavar (sorafenib) był już wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W leczeniu raka tarczycy lek był oceniany we wskazaniu rejestracyjnym (różnych typach zróżnicowanego raka tarczycy).

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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. Postać sporadyczna dotyczy niemal 80 proc. chorych, a jej przyczyny wciąż nie są znane. Pozostałe przypadki stanowią nowotwory o podłożu genetycznym. 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.

Rak tarczycy (ICD-10 C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy) może wywodzić się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
  - raki zróżnicowane (DTC, differentiated thyroid cancer, 90% wszystkich przypadków):
    - rak brodawkowaty (PTC, ang. papillary thyroid cancer),
    - rak pęcherzykowy (FTC, ang. follicular thyroid cancer),
    - rak z komórek Hurthla (HCC, ang. 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, z komórek Hürthle'a) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC,
  - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
  - rak rdzeniasty, (MTC, ang. medullary thyroid cancer, 5%).

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

Źródło: Szczeklik 2017, *termedia.pl*

#### 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;
- onkogeny - w około 50% przypadków raka rdzeniastego tarczycy występują somatyczne mutacje genu *RET*.
- czynniki dziedziczne – około 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy to nowotwory dziedziczne (jest to jeden z największych odsetków raków dziedzicznych wśród wszystkich nowotworów) wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu *RET* (obecnej w DNA linii zarodkowej).

Źródło: Szczeklik 2017, *opinie eksperckie*

#### Epidemiologia

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.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest dosyć duża i w Polsce obejmuje około 20 tys. osób.

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.

Źródło: Szczeklik 2017, orpha.net, KRN 2019

### 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). W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

W raku rdzeniastym objawem charakterystycznym, ale rzadkim jest biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. W opinii prof. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, do najbardziej dotkliwych objawów dla chorych na rdzeniastego raka tarczycy zalicza się *postępujące wyniszczenie, bóle nowotworowe, objawy związane z upośledzeniem działania zajętych przerzutami narządów*. Ponadto, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii, prof. Andrzej Lewiński wskazuje, że *najbardziej dotkliwe objawy związane z czynnością hormonalną to głównie uciążliwa biegunka, natomiast te związane z obecnością przerzutów odległych to głównie bardzo silne bóle kostne*. Również dr Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w swojej opinii wskazał, że *przy chorobie miejscowo-zaawansowanej objawami najbardziej dotkliwymi są ból, duszność i utrudnienia połykania, natomiast przy przerzutach odległych bóle kostne*.

Źródło: Szczeklik 2017, opinie eksperckie

### Rokowanie

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%.

Zgodnie z wynikami duńskiego badania oceniającego względne przeżycie chorych z RRT na podstawie danych z lat 1997 – 2014 pacjenci z dziedzicznym typem choroby zdiagnozowani w wyniku badań skriningowych, chorzy bez przerzutów regionalnych oraz pacjenci w I, II i III stadium choroby wg kryteriów AJCC (American Joint Committee on Cancer) charakteryzują się przeżyciem podobnym do populacji ogólnej. Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest natomiast obecność przerzutów odległych, związane z ponad 12-krotnie większym ryzykiem zgonu względem populacji ogólnej.

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 wszystkich ekspertów, których opinię Agencja uzyskała w toku prac na niniejszym zleceniu, rokowanie pacjentów z przerzutowym/miejscowo-zaawansowany rdzeniastym rakiem tarczycy, w sytuacji wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu finansowanych technologii medycznych jest złe. Ponadto prof. Zgliczyński podał, że *przewidywany czas przeżycia jest zależny od zaawansowania choroby, w tym masy guza i stanu ogólnego pacjenta. Przeżycie 10-letnie w stadium IV określa się na 21%. Średnia długość życia pacjentów nieleczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych wynosiła w różnych badaniach od 4 do 19 miesięcy*. Natomiast prof. Gut, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii wskazał, że *rokowanie u chorych z obecnością przerzutów odległych zależy od szybkości rozwoju choroby oraz czasu podwojenia wartości markerów nowotworowych (kalcytonina i antygen karcynoembrionalny). U chorych z krótkim okresem podwojenia markerów nowotworowych 5-letnie przeżycia dotyczą około 20% chorych*.

Źródło: opinie eksperckie, Randle 2017, Mathiesen 2019

## Leczenie

W leczeniu rdzeniastego raka tarczycy podstawowe znaczenie ma wycięcie całej tarczycy i węzłów chłonnych, co jednak w ok. 50% przypadków nie normalizuje stężenia kalcytoniny w surowicy (jej źródłem są wówczas na ogół mikroprzerzuty w innych węzłach chłonnych lub w wątrobie). Z uwagi na duże prawdopodobieństwo choroby dziedzicznej zawsze należy przeprowadzić badanie w kierunku mutacji zarodkowej onkogenu RET w DNA izolowanym z limfocytów krwi obwodowej. Wykrycie i scharakteryzowanie mutacji RET nakazuje badanie w kierunku tej mutacji u wszystkich członków rodziny chorego, szczególnie u krewnych I stopnia, a wykazanie nosicielstwa mutacji stanowi wskazanie do profilaktycznej operacji z uwagi na duże ryzyko rozwoju raka rdzeniastego. Do leczenia agresywnego i objawowego, nieresekcyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy można stosować inhibitory kinaz tyrozynowych m.in.: wandetanib lub kabozantynib. Wg wytycznych NCCN zastosowanie powyższej grupy leków prowadzi do wydłużenia przeżycia bez progresji, nie umożliwiając całkowitego wyleczenia.

Podsumowanie metod leczenia rdzeniastego raka tarczycy w Polsce, na podstawie opinii ankietowanych ekspertów, przedstawiono w rozdziale 10.

Źródło: Szczeklik 2017, NCCN 2019

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Nexavar, tabletki powlekane á 200 mg, 112 tabletek   |
| <b>Kod ATC<br/>Grupa farmakoterapeutyczna</b>                | L01XE05<br>Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej  |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Sorafen b  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Rak rdzeniasty tarczycy (ICD 10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Dawkowanie ze zlecenia MZ: 2 razy dziennie 2 tabletki o stałej porze.<br>Powyższe dawkowanie jest zgodne z przedstawionym w ChPL Nexavar, odnoszącym się do wszystkich zarejestrowanych wskazań, w tym w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.<br>Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.<br>Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną a bo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.<br>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. |
| <b>Droga podania</b>   | Doustna  |
| <b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>    | 3 miesiące   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Sorafen b jest inhibitorem wielokinazowym, wykazującym działanie przeciwaproliferacyjne i przeciwiangiogenne.<br>Sorafen b zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu rakanerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezynowotworowej. Sorafenib 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, zlecenie MZ

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

|   |   |
|---|---|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006, EMA<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lipca 2011  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <u>Rak wątrobowokomórkowy</u><br>Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.<br><u>Rak nerkowokomórkowy</u><br>Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa a bo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.<br><u>Zróżnicowany rak tarczycy</u><br>Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.   |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | <u>We wskazaniach rejestracyjnych:</u><br>Leczenie raka wątrobowokomórkowego. (numer decyzji: EU/1/06/342; data: 21/07/2006)<br>Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowatym / pęcherzykowym / Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na radioaktywny jod. (numer decyzji: EU/1/06/342; data: 21/07/2006)<br><u>We wskazaniach pozarejestracyjnych:</u><br>Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa lub interleukiną-2 lub którzy są uważani za nieodpowiednich do takiej terapii. (numer decyzji: EU/1/06/342; data: 21/07/2006)   |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | <u>WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA</u><br>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych).<br><u>INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU</u><br>• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania<br>Wymagania dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określone są zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych wraz z aktualizacjami (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |

Zródło: ChPL Nexavar, orphan.net

Wskazania rejestracyjne leku Nexavar w Stanach Zjednoczonych również nie obejmują leczenia rdzeniastego raka tarczycy. Lek Nexavar został dopuszczony do obrotu przez FDA we wskazaniach:

- nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy;
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy;
- miejscowo nawracający lub przerzutowy, postępujący, zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym.

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

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.

W toku przygotowywania niniejszego opracowania otrzymano opinie od 4 ekspertów klinicznych.

Eksperti w przesłanych opiniach odnieśli się do istotności wnioskowanej technologii medycznych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej**

| Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej           | Prof. dr hab. Andrzej Lewiński<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii | Dr n. med. Wiesław Bal<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Onkologii klinicznej | Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii | Dr hab. Paweł Gut<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii |
|--|--|---|---|--|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia            | -  | -   | -   | -  |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia           | x  | -   | x   | -  |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi                           | x  | -   | x   | -  |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | x  | x   | -   | x  |

W uzasadnieniu swojej opinii dotyczącej istotności wnioskowanej technologii prof. Lewiński wskazuje, że *sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza nowotworowego. Skuteczność leczenia preparatem sorafenib była potwierdzona u chorych z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy, zarówno przy zaawansowaniu miejscowym, jak i obecności przerzutów.*

Jako uzasadnienie stwierdzenia, że terapia sorafenibem wpływa na poprawę jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość dr Bal podał, że *brak jest dowodów na wydłużenie życia po zastosowaniu sorafenibu. Wyniki badania Vuong 2019 wskazują, że sorafenib prawdopodobnie nie jest gorszy od zarejestrowanych w tym wskazaniu preparatów takich jak vandetanib i cabozantynib przynajmniej w zakresie czasu do progresji. Niemniej jednak dowody na poparcie sorafenibu nie są mocne (...).* Natomiast prof. Gut w uzasadnieniu wskazał, że *sorafenib jest formą terapii, która może mieć wpływ na wydłużenie czasu wolnego do progresji, jednak nie ma istotnego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy.*

Natomiast prof. Zgliczyński wskazuje, że *zgodnie z dotychczasową wiedzą medyczną terapia sorafenibem prowadzi do częściowej remisji lub stabilizacji nowotworu, co może prowadzić do wydłużenia życia pacjenta. Podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów kinaz tyrozynowych, po zastosowaniu sorafenibu nie wykazano pełnej remisji raka rdzeniastego tarczycy.*

Eksperti zostali zapytani również o stan przed i po zastosowaniu wnioskowanej interwencji oraz o następstwa choroby, a odpowiedzi zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

| Ekspert/uzyskany stan   |   | Prof. dr hab. Andrzej Lewiński<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii |                  | Dr n. med. Wiesław Bal<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej |                  | Prof. dr. hab. Wojciech Zgliczyński<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii |                  | Dr hab. Paweł Gut<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii |                  |
|-------------------------|---|--|------------------|---|------------------|--|------------------|--|------------------|
|                         |   | stan przed leczeniem   | stan po leczeniu | stan przed leczeniem  | stan po leczeniu | stan przed leczeniem   | stan po leczeniu | stan przed leczeniem   | stan po leczeniu |
| Zdolność poruszania się | Brak problemów z chodzeniem                       | x  | x                |   |                  | x  | x                | x  | x                |
|                         | Jakieś problemy z chodzeniem                      |  |                  | x   | x                |  |                  |  |                  |
|                         | Brak możliwości chodzenia                         |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |
| Samoopieka              | Brak problemów z samoopieką                       |  | x                |   |                  | x  | x                | x  | x                |
|                         | Jakieś problemy z samoopieką                      | x  |                  | x   | x                |  |                  |  |                  |
|                         | Brak możliwości mycia lub ubierania się           |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |
| Zwykłe czynności        | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności  |  | x                |   |                  | x  | x                |  | x                |
|                         | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności | x  |                  | x   | x                |  |                  | x  |                  |
|                         | Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności    |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |
| Ból/dyskomfort          | Brak odczuwania bólu i dyskomfortu                |  | x                |   |                  |  | x                |  | x                |
|                         | Umiarkowany ból lub dyskomfort                    | x  |                  | x   | x                | x  |                  | x  |                  |
|                         | Krańcowy ból lub dyskomfort                       |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |
| Niepokój/przygnębienie  | Brak niepokoju i przygnębienia                    |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |
|                         | Umiarkowany niepokój i przygnębienie              |  | x                |   | x                |  | x                |  | x                |
|                         | Krańcowy niepokój lub przygnębienie               | x  |                  | x   |                  | x  |                  | x  |                  |

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

| Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | Prof. dr hab. Andrzej Lewiński<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii | Dr n. med. Wiesław Bal<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej | Prof. dr. hab. Wojciech Zgliczyński<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii | Dr hab. Paweł Gut<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii |
|--|--|---|--|--|
| Przedwczesny zgon                                  | x  | x   | x  |  |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji            | x  | x   | x  |  |

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach



| <b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b> | <b>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński<br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</b> | <b>Dr n. med. Wiesław Bał<br/>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b> | <b>Prof. dr. hab. Wojciech Zgliczyński<br/>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii</b> | <b>Dr hab. Paweł Gut<br/>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii</b> |
|---|--|---|--|--|
| Niezdolność do pracy                                      | x  | x   | x  |  |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba              | x  | x   | x  | x  |
| Obniżenie jakości życia                                   | x  | x   | x  |  |

W ocenie wszystkich ekspertów, których opinie uzyskano w toku prac nad niniejszym raportem, rokowanie pacjentów w analizowanym wskazaniu, w przypadku braku zastosowania u nich leczenia, jest złe. Zgodnie z opinią prof. Guta *rozpoznanie choroby bardzo często następuje w okresie rozsiewu choroby w postaci przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub narządów odległych (układ kostny, narządy jamy brzusznej, płuca czy mózg)*. Eksperci wskazali, że dla chorych najbardziej dotkliwie objawy choroby są związane z obecnością przerzutów odległych i należą do nich upośledzenie działania zajętych przerzutami narządów i bardzo silne bóle kostne.

## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

**Populacja:** pacjenci z rdzeniastym rakiem tarczycy. Z uwagi na charakter zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowych) oraz dodatkowe informacje przekazane przez MZ na temat wcześniej stosowanych terapii (leczenie operacyjne, radioterapia, terapia jodem-131) do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji z nawrotowym lub przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy.

**Interwencja:** sorafenib podawany w dawce 400 mg 2x dziennie.

**Komparator:** brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care). Jako komparator dodatkowy przyjęto wandetanib.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez. W przypadku nieodnalezienia dowodów z najwyższego poziomu wiarygodności włączane będą kolejno randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania nierandomizowane, badania jednoramienne, badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania jeden przegląd systematyczny Vuong 2019, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. W badaniu wtórnym Vuong 2019 zaprezentowano wyłącznie wyniki grupy sorafenibu, co wynika z braku badań kontrolowanych dla tego leku w RRT.

Ponadto ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sorafenib z wandetanibem przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach Medline i Cochrane Library ukierunkowane na przeglądy systematyczne (poziom dowodów spójny z odnalezionymi dla sorafenibu). W jego wyniku odnaleziono przegląd systematyczny Trimboli 2018, oceniający zastosowanie wandetanibu u chorych z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym RRT, który został włączony do niniejszego opracowania.

W przeglądzie Trimboli 2018 odnaleziono również dane dla ramienia placebo (brak aktywnego leczenia) pochodzące z randomizowanego badania Wells 2012 porównującego skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu i placebo u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym RRT. Ze względu na brak badań sorafenibu kontrolowanych placebo, w ramach niniejszego raportu zdecydowano się opisać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania placebo na podstawie wyników ramienia placebo z badania Wells 2012 zaprezentowanych w przeglądzie systematycznym Trimboli 2018, a w przypadku niewystarczających danych uzupełniono dane z badania pierwotnego.

## 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

| Źródło   | Metodyka   |                 |                            |              |   |                               |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
|--|--|-----------------|----------------------------|--------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---------------|---------------|--------------|------------|--------------|----------------|---------|------------|------|------|--------------|----------------|----|------|----|----|----|----------------|----------------|-----------------|------|-----|----|----|---------------------|----------------|----|------|----|----|----|-----------------|----------------|---|------|-----|----|------|----------|---------|---|------|----|----|---|-------------|-------------------------------|----|-------|----|------|----|----------|---------|----|------|----|----|----|
| <p><b>Vuong 2019</b><br/> <i>Źródło finansowania:</i><br/>           b.d.<br/> <i>Konflikt interesów:</i><br/>           autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>    | <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny literatury – analiza ilościowa.<br/> <b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu w leczeniu przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy.<br/> <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov (okres objęty wyszukiwaniem: od początku istnienia baz do czerwca 2018 r.)<br/> <b>Najważniejsze kryteria selekcji:</b> do przeglądu włączano badania, w których raportowano częstość występowania odpowiedzi i zdarzeń niepożądanych, podczas monoterapii RRT sorafenibem. Do analizy nie włączano opisów przypadków, abstraktów konferencyjnych.<br/> <b>Liczba włączonych badań:</b> 8<br/> <b>Dawkowanie sorafenibu:</b> we wszystkich badaniach sorafenib stosowany był w początkowej dawce wynoszącej 400 mg 2x dziennie.<br/> <b>Okres obserwacji/terapii sorafenibem:</b> w publikacji Vuong 2019 nie podano okresu obserwacji w poszczególnych, włączonych badaniach. Na podstawie publikacji źródłowych analitycy Agencji stwierdzili, że mediana okresu obserwacji/terapii we włączonych badaniach wynosiła od 9 do 24 mies., przy czym dane nie były dostępne dla wszystkich publikacji.<br/> <b>Charakterystyka włączonych badań</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Typ badania</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Wiek – mediana</th> <th colspan="3">Wcześniejsze leczenie (%)</th> </tr> <tr> <th>Operacja</th> <th>Chemioterapia</th> <th>Radioterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ahmed 2011</td> <td>II fazy</td> <td>15</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Benekli 2015</td> <td>Retrospektywne</td> <td>16</td> <td>48,5</td> <td>63</td> <td>94</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>Capdevila 2012</td> <td>Retrospektywne</td> <td>14<sup>^</sup></td> <td>56,0</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>de Castroneves 2016</td> <td>Retrospektywne</td> <td>12</td> <td>48,0</td> <td>75</td> <td>67</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Frank-Raue 2011</td> <td>Retrospektywne</td> <td>5</td> <td>50,0</td> <td>100</td> <td>20</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Ito 2017</td> <td>II fazy</td> <td>8</td> <td>53,0</td> <td>75</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kocsis 2018</td> <td>Prospektywna seria przypadków</td> <td>10</td> <td>51,7*</td> <td>80</td> <td>b.d.</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Lam 2010</td> <td>II fazy</td> <td>21</td> <td>60,0</td> <td>95</td> <td>14</td> <td>62</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie odpowiedzi na leczenie w postaci: odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej, stabilnej choroby, progresji choroby wg kryteriów RECIST (opis w załączniku 12.3);</li> <li>przeżycie bez progresji (PFS, ang. progressive-free survival);</li> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),</li> <li>wystąpienie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><b>Sposób syntezy danych:</b> przeprowadzono metaanalizę danych z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> | Badanie         | Typ badania                | N            | Wiek – mediana                              | Wcześniejsze leczenie (%)     |   |                               | Operacja      | Chemioterapia | Radioterapia | Ahmed 2011 | II fazy      | 15             | b.d.    | b.d.       | b.d. | b.d. | Benekli 2015 | Retrospektywne | 16 | 48,5 | 63 | 94 | 81 | Capdevila 2012 | Retrospektywne | 14 <sup>^</sup> | 56,0 | 100 | 20 | 53 | de Castroneves 2016 | Retrospektywne | 12 | 48,0 | 75 | 67 | 50 | Frank-Raue 2011 | Retrospektywne | 5 | 50,0 | 100 | 20 | b.d. | Ito 2017 | II fazy | 8 | 53,0 | 75 | 13 | 0 | Kocsis 2018 | Prospektywna seria przypadków | 10 | 51,7* | 80 | b.d. | 60 | Lam 2010 | II fazy | 21 | 60,0 | 95 | 14 | 62 |
| Badanie  | Typ badania  |                 |                            |              |   | N                             | Wiek – mediana                              | Wcześniejsze leczenie (%)     |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
|  |  | Operacja        | Chemioterapia              | Radioterapia |   |                               |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Ahmed 2011   | II fazy  | 15              | b.d.                       | b.d.         | b.d.  | b.d.                          |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Benekli 2015   | Retrospektywne   | 16              | 48,5                       | 63           | 94  | 81                            |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Capdevila 2012   | Retrospektywne   | 14 <sup>^</sup> | 56,0                       | 100          | 20  | 53                            |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| de Castroneves 2016  | Retrospektywne   | 12              | 48,0                       | 75           | 67  | 50                            |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Frank-Raue 2011  | Retrospektywne   | 5               | 50,0                       | 100          | 20  | b.d.                          |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Ito 2017   | II fazy  | 8               | 53,0                       | 75           | 13  | 0                             |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Kocsis 2018  | Prospektywna seria przypadków  | 10              | 51,7*                      | 80           | b.d.  | 60                            |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Lam 2010   | II fazy  | 21              | 60,0                       | 95           | 14  | 62                            |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| <p><b>Trimboli 2018</b><br/> <i>Źródło finansowania:</i><br/>           b.d.<br/> <i>Konflikt interesów:</i><br/>           autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> | <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny literatury – analiza ilościowa.<br/> <b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności wandeetanibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego rdzeniastego raka tarczycy.<br/> <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, ClinicalTrials.gov, CENTRAL (okres objęty wyszukiwaniem: od początku istnienia bazy do 31 października 2017 r.)<br/> <b>Najważniejsze kryteria selekcji:</b> do przeglądu włączano badania, w których oceniano skuteczność zastosowania wandeetanibu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, zgodnie z kryteriami RECIST. Nie stosowano ograniczeń językowych do publikacji. Wykluczono badania z wynikami przedstawionymi w sposób niejasny, opisy przypadków i serie przypadków, które uwzględniały pacjentów wcześniej włączonych do opublikowanych badań.<br/> <b>Liczba włączonych badań:</b> 10<br/> <b>Dawkowanie wandeetanibu i okres obserwacji w badaniach:</b> przedstawiono w tabeli poniżej.<br/> <b>Populacja:</b> pacjenci leczeni ambulatoryjnie, u których zdiagnozowano potwierdzonego w badaniu histologicznym nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego rdzeniastego raka tarczycy.<br/> <b>Charakterystyka włączonych badań</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Typ badania</th> <th>Komparator</th> <th>N (interwencja/komparator)</th> <th>Wiek</th> <th>Długość terapii, miesiące, mediana (zakres)</th> <th>Dawka dobowe wandeetanibu, mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Robinson 2010</td> <td>OLS</td> <td>-</td> <td>19/ -</td> <td>45 (mediana)</td> <td>8,7 (0,1-16,7)</td> <td>100-300</td> </tr> <tr> <td>Wells 2010</td> <td>OLS</td> <td>-</td> <td>30/-</td> <td>49 (mediana)</td> <td>-</td> <td>300</td> </tr> </tbody> </table>  | Badanie         | Typ badania                | Komparator   | N (interwencja/komparator)                  | Wiek                          | Długość terapii, miesiące, mediana (zakres) | Dawka dobowe wandeetanibu, mg | Robinson 2010 | OLS           | -            | 19/ -      | 45 (mediana) | 8,7 (0,1-16,7) | 100-300 | Wells 2010 | OLS  | -    | 30/-         | 49 (mediana)   | -  | 300  |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Badanie  | Typ badania  | Komparator      | N (interwencja/komparator) | Wiek         | Długość terapii, miesiące, mediana (zakres) | Dawka dobowe wandeetanibu, mg |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Robinson 2010  | OLS  | -               | 19/ -                      | 45 (mediana) | 8,7 (0,1-16,7)                              | 100-300                       |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |
| Wells 2010   | OLS  | -               | 30/-                       | 49 (mediana) | -   | 300                           |   |                               |               |               |              |            |              |                |         |            |      |      |              |                |    |      |    |    |    |                |                |                 |      |     |    |    |                     |                |    |      |    |    |    |                 |                |   |      |     |    |      |          |         |   |      |    |    |   |             |                               |    |       |    |      |    |          |         |    |      |    |    |    |

| Źródło   | Metodyka              |              |         |         |                |                  |          |
|--|-----------------------|--------------|---------|---------|----------------|------------------|----------|
|  | Wells 2012            | RCT III fazy | placebo | 231/100 | 52 (średnia)   | 22,5 (b.d.)      | 300      |
|  | Fox 2013              | OLS          | -       | 16/-    | 14 (średnia)   | 25,2 (1,8-48,5)  | 70-150** |
|  | Chougnet 2015         | OLS          | -       | 60/-    | 58 (średnia)   | 9,7 (0,3-36,0)   | 50-300   |
|  | Akshintala 2015       | OLS          | -       | 17/-    | -              | 39,2 (1,8- 78,4) | 100**    |
|  | No author listed 2016 | RCT IV fazy  | -       | 81/-    | 52 (średnia)   | -                | 150-300  |
|  | Tiedje 2016           | OLS          | -       | 10/-    | 58 (średnia)   | -                | -        |
|  | Uchino 2017           | OLS          | -       | 14/-    | 52,5 (mediana) | 14,1 (0,2-21,5)  | 100-300  |
|  | Werner 2017           | OLS          | -       | 18/-    | 48 (mediana)   | -                | 300      |
| <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> na podstawie kryteriów RECIST: odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response), odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response), stabilna choroba (SD, ang. stable disease), progresja choroby (PD, ang. progressive disease), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. objective response rate), odsetek kontroli choroby (DCR ang. disease control rate), przeżycie bez progresji (PFS, ang. progression-free survival), przeżycie całkowite (OS, overall survival), czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. time to response), czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. duration of response) i przerwanie leczenie z powodu progresji choroby.</p> <p><b>Sposób syntezy danych:</b> przeprowadzono metaanalizę danych z zastosowaniem efektów stałych.</p> |                       |              |         |         |                |                  |          |

b.d. – brak danych; RRT - rak rzeniaisty tarczycy; obs. – obserwacyjne, RCT – randomizowane badanie kliniczne, OLS – długookresowe badania obserwacyjne

\*wartość średnia

\*\*wartości podane jako mg/m<sup>2</sup>/dobę

^w badaniu Capdevila 2012 uczestniczyło 15 pacjentów z RRT. W publikacji Vuong 2019 wskazywana jest zarówno liczebność chorych wnosząca 15, jak i 14. Na podstawie porównania zaprezentowanych w przeglądzie wyników z wynikami z publikacji Capdevila 2012 można wnioskować, że w przeglądzie Vuong 2019 analizie poddano wyniki 14 chorych, co również pozostaje w zgodzie ze wskazywaną w publikacji łączną liczbą chorych z RRT – 101.

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

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

Publikacja Trimboli 2018 stanowiła przegląd umiarkowanej jakości. Punkty zostały odjęte głównie 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.

Ponadto autorzy przeglądu Trimboli 2018 przeprowadzili test Egger'a w celu oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem badań (błąd publikacyjny). Próg istotności ustalono na poziomie  $p < 0,05$ . Wszystkie punkty końcowe analizowane w badaniu oceniane testem Egger'a nie osiągnęły progu istotności (wartość  $p$  dla wszystkich punktów końcowych wyniosła  $> 0,05$ ), co wskazuje, że wyniki metaanalizy obciążone są niskim ryzykiem popełnienia błędu publikacyjnego.

Przegląd Vuong 2019 został oceniony przez analityków Agencji jako niskiej jakości wg skali AMSTAR 2. Przede wszystkim 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. Analitycy Agencji uznali powyższe odstępstwa za krytyczne.

Ponadto autorzy przeglądu Vuong 2019 dokonali oceny wystąpienia błędu publikacyjnego za pomocą testu Egger'a i nie stwierdzili brak dowodów wskazujących na wystąpienie tego błędu dla ocenianych punktów końcowych.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z wybranymi komparatorami, w związku z czym zdecydowano się przedstawić wyniki oddzielnie dla każdej interwencji na podstawie

zidentyfikowanych dowodów. Wnioskowanie o relatywnej skuteczności sorafenibu względem BSC i wandetanibu jest więc znacząco ograniczone;

- autorzy publikacji Vuong 2019 wskazali, że z uwagi na fakt, że włączone badania sorafenibu były nierandomizowane i niezaślepienie, 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.

## 6.3. Wyniki

### 6.3.1. Analiza skuteczności

#### 6.3.1.1. Analiza skuteczności sorafenibu

##### Vuong 2019

##### **Istotne klinicznie punkty końcowe**

Autorzy przeglądu wskazali, że we włączonych badaniach nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Na podstawie publikacji źródłowych analitycy Agencji stwierdzili, że OS 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.

Pozostałe oceniane punkty końcowe zostały uznane przez analityków Agencji za surogatowe.

##### **Pozostałe punkty końcowe**

##### Przeżycie bez progresji

Metaanalizę danych dla punktu końcowego przeżycie bez progresji przeprowadzono dla 5 spośród 8 badań włączonych do przeglądu Vuong 2019. Zakres osiągniętego PFS wyniósł od 10,5 do 19,1 mies. (wynik prawdopodobnie w postaci mediany). W ramach przeprowadzonej metaanalizy otrzymano wynik 14,5 mies. (95% CI: 12,4; 16,3).

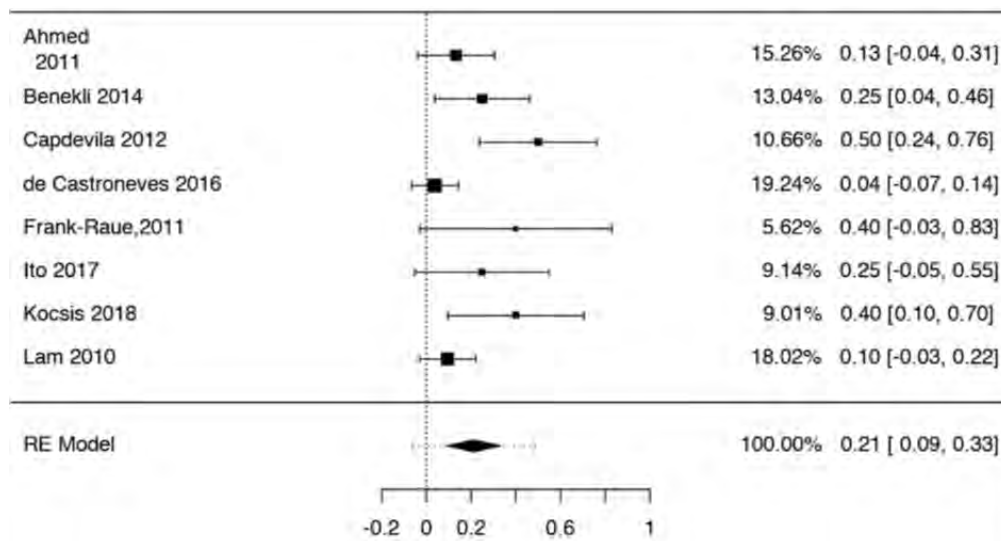
Analitycy Agencji dokonali przeglądu publikacji do badań pierwotnych włączonych do przeglądu Vuong 2019. Odnaleźli informację, że w badaniu de Castroneves 2016 mediana PFS wyniosła 9 mies., jednak po wykluczeniu z analizy trzech pacjentów o agresywnym przebiegu choroby medianę PFS oszacowano na 12 mies. 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.

### Odpowiedź na leczenie

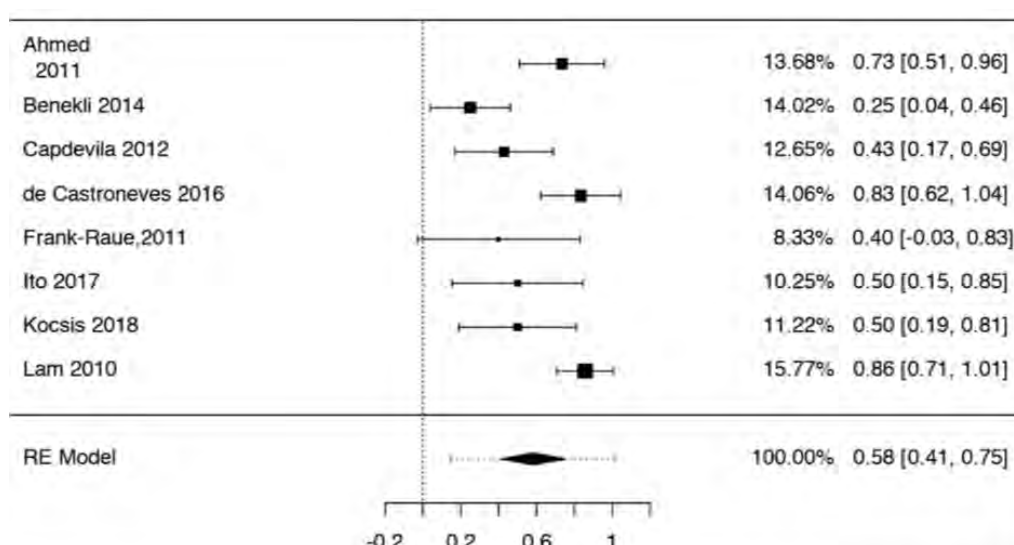
W przeglądzie Vuong 2019 przedstawiono wyniki włączonych badań w zakresie odpowiedzi na leczenie w postaci częściowej odpowiedzi i stabilnej choroby. W żadnym z badań nie wskazano, aby u któregoś z pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita.

Poniżej przedstawiono diagramy typu *forest plot* dla ocenianych punktów końcowych.



**Rysunek 1. Wyniki metaanalizy danych – wystąpienie odpowiedzi częściowej (źródło: Vuong 2019)**

Częstość występowania odpowiedzi częściowej we włączonych badaniach mieści się w zakresie od 0% do 50%. Wynik metaanalizy wskazuje, że częstość występowania odpowiedzi częściowej wynosi 21% (95% CI: 9; 33),  $I^2=63\%$ .



**Rysunek 2. Wyniki metaanalizy danych – wystąpienie stabilnej choroby (źródło: Vuong 2019)**

We włączonych badaniach częstość występowania odpowiedzi w postaci stabilnej choroby wynosiła od 25% do 86%. Wynik metaanalizy wskazuje, że odpowiedź w postaci stabilnej choroby występuje z częstością 58% (95% CI: 41; 75),  $I^2=74\%$ .

W publikacji Vuong 2019 dodatkowo podano, że korzyść kliniczna zdefiniowana jako wystąpienie częściowej odpowiedzi lub stabilnej choroby wyniosła 82% (95%CI: 75; 90),  $I^2=65\%$ . Nie wskazano wyników pochodzących z pojedynczych badań.

## Komentarz Agencji

Zarówno autorzy publikacji Vuong 2019, jak i ekspert prof. Zgliczyński na podstawie przedstawionych wyżej wyników 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.

### 6.3.1.2. Analiza skuteczności wandetanibu

#### Trimboli 2018

##### Istotne klinicznie punkty końcowe

Autorzy przeglądu wskazują, że w żadnym z włączonych do przeglądu badań nie raportowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival). Analitycy Agencji stwierdzili, że 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 (HR=0,89; 95%CI: 0,48; 1,65; mediana okresu obserwacji w momencie analizy danych wyniosła 24 miesiące; zgon odnotowano u 15% pacjentów), a końcowy wynik OS zostanie ocieniony, gdy dojdzie do zgonu 50% pacjentów.

Pozostałe oceniane punkty końcowe zostały uznane przez analityków Agencji za surogatowe.

##### Pozostałe punkty końcowe

Zdaniem autorów przeglądu dane z włączonych badań nie pozwalają przeprowadzić metaanalizy punktów końcowych związanych z czasem do zdarzenia (tj.: PFS, TTR, DOR), ponieważ tylko jedno badanie zawierało ramię z placebo.

Wyniki punktów końcowych związanych z czasem do zdarzenia:

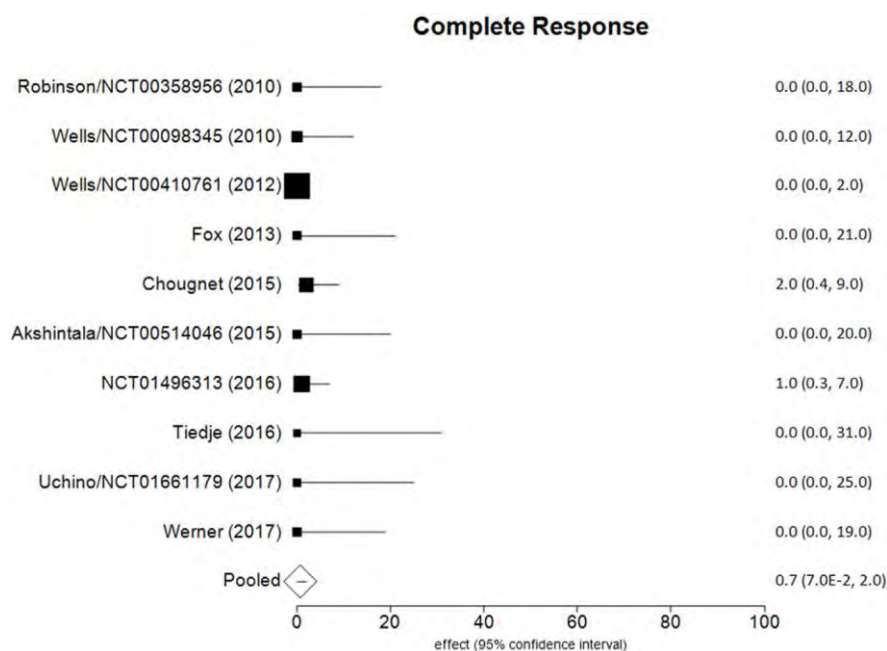
- przeżycie bez progresji (PFS) oceniono w pięciu spośród dziesięciu włączonych do przeglądu badań. Mediana PFS wynosiła od 7 do 30,5 miesiąca;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) oceniono w trzech z dziesięciu włączonych do przeglądu badań. Mediana TTR wynosiła od 4,3 do 18,6 miesiąca;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oceniono w trzech wśród dziesięciu badań. Mediana DOR wyniosła od 10,2 do 22,2 miesięcy.

W przeglądzie Trimboli 2018 przeprowadzono metaanalizę danych dla siedmiu punktów końcowych, których wyniki raportowano w 10 włączonych badaniach do przeglądu. Z odnalezionych przez analityków Agencji danych literaturowych wynika, że ORR jest sumą odpowiedzi częściowych i całkowitych, natomiast kontrola choroby poza powyższymi kategoriami odpowiedzi uwzględnia również osiągnięcie stabilnej choroby (FDA 2018, Villaruz 2013). Wyniki metaanalizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki metaanalizy danych w badaniu Trimboli 2018 – skuteczność wandetanibu**

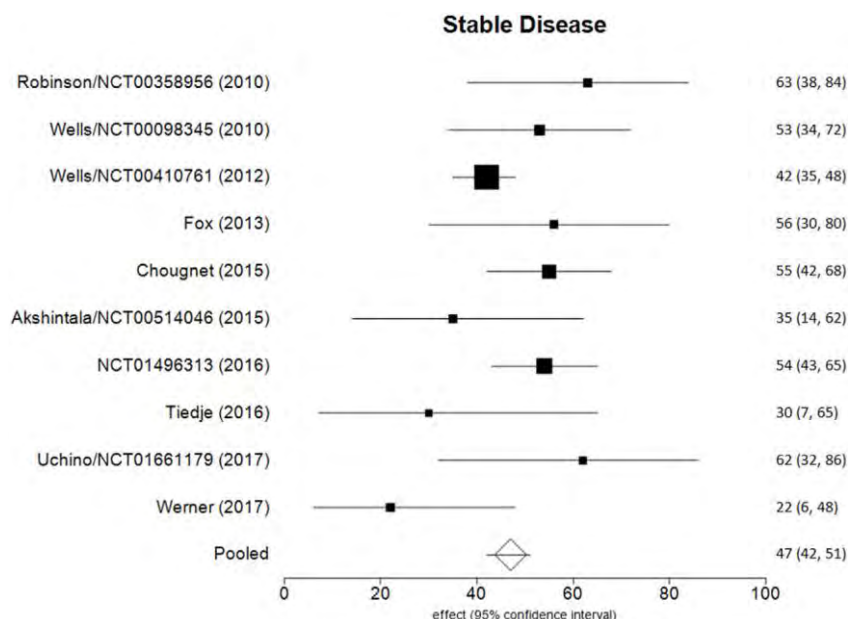
| Punkty końcowe  | Wynik metaanalizy (95%CI) | I <sup>2</sup> (95%CI) |
|---|---------------------------|------------------------|
| Odpowiedź całkowita (CR)                                      | 0,07% (0,007; 0,2)        | 0% (0; 53)             |
| Częściowa odpowiedź (PR)                                      | 35% (31; 40)              | 73% (40; 84)           |
| Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)                         | 35% (31; 40)              | 71% (33; 83)           |
| Stabilna choroba (SR)   | 47% (42; 51)              | 45% (0; 72)            |
| Odsetek kontroli choroby (DCR)                                | 83% (80; 86)              | 69% (27; 82)           |
| Progresja choroby (PD)  | 14% (11; 17)              | 61% (1; 79)            |
| Progresja choroby jako powód przerwania leczenia wandetanibem | 30% (26; 35)              | 65% (0; 83)            |

Dodatkowo autorzy przeglądu zaprezentowali diagramy typu *forest plot* dla dwóch punktów końcowych: wystąpienie odpowiedzi całkowitej oraz wystąpienie stabilnej choroby. Jedynie w przypadku tych punktów końcowych nie wykazano znacznej heterogeniczności danych (I<sup>2</sup><50%).



**Rysunek 3. Wyniki metaanalizy danych – wystąpienie całkowitej odpowiedzi na wandetanib (źródło: Trimboli 2018)**

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.



**Rysunek 4. Wynik metaanalizy danych – wystąpienie stabilnej choroby (źródło: Trimboli 2018)**

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.

### 6.3.1.3. Analiza skuteczności najlepszej terapii wspomagającej

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



Wells 2012 przedstawiono w tabeli poniżej na podstawie publikacji z badania. Ze względu na brak badań sorafenibu w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu nie przedstawiono wyników dla obu grup z badania Wells 2012 (efektu względnego). Wyniki grupy placebo zaprezentowane poniżej przedstawiają możliwy przebieg choroby u pacjentów z zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy pozbawionych aktywnego leczenia. W publikacji z badania Wells 2012 nie podano czy pacjenci otrzymywali dodatkową terapię (terapię wspomagającą). Jednakże wydaje się, że w przypadku występowania u nich zdarzeń niepożądanych pacjenci mogli stosować dodatkowe leki w celu łagodzenia objawów. Warto mieć na uwadze, iż w innych badaniach klinicznych w zaawansowanym rdzeniastym raku tarczycy wyniki grupy placebo mogłyby się różnić od przedstawionych poniżej. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy opisano ponadto w rozdziale 4.1.

### **Wells 2012**

Badanie Wells 2012 jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy kontrolowanym placebo oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego RRT. Poniżej przedstawiono wyniki dla ramienia placebo, w którym pacjenci nie otrzymywali aktywnego leczenia. Do ramienia placebo w badaniu przydzielono 100 pacjentów. W momencie analizy danych z badania mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące (łącznie dla obu badanych grup). Mediana czasu leczenia pacjentów w ramieniu placebo wyniosła 39,9 tygodni.

### **Istotne klinicznie punkty końcowe**

W badaniu Wells 2012 oceniano przeżycie całkowite (OS), jednak w momencie przeprowadzania analizy dane dot. OS były niedojrzałe (szczegóły w rozdziale 6.3.1.2).

### **Pozostałe punkty końcowe**

W ramach pozostałych punktów końcowych w badaniu Wells 2012 oceniano przeżycie bez progresji (PFS, ang. progression free survival), 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). Ocenę przeprowadzono zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.0. Z odnalezionych przez analityków Agencji danych literaturowych wynika, że ORR jest sumą odpowiedzi częściowych i całkowitych, natomiast kontrola choroby poza powyższymi kategoriami odpowiedzi uwzględnia również osiągnięcie stabilnej choroby (FDA 2018, Villaruz 2013). W przypadku oceny biochemicznej, w publikacji Wells 2012 podano, że całkowitą odpowiedź definiowano jako normalizację stężenia ocenianych parametrów, a odpowiedź częściową jako  $\geq 50\%$  redukcję stężenia względem wartości wyjściowych (wyniki wymagały potwierdzenia po okresie  $\geq 4$  tyg.).

W poniższej tabeli zebrano uzyskane wyniki. Ponadto, w publikacji Wells 2012 podano, że mediana PFS w ramieniu placebo wyniosła 19,3 mies.

**Tabela 7. Wyniki oceny skuteczności dla ramienia placebo z badania Wells 2012**

| Punkt końcowy  | N   | n* (%)   |
|--|-----|----------|
| PFS**  | 100 | 51 (51)  |
| ORR  |     | 13 (13)^ |
| Kontrola choroby   |     | 71 (71)^ |
| Odpowiedź biochemiczna na podstawie stężenia kalcytoniny |     | 3 (3)    |
| Odpowiedź biochemiczna na podstawie stężenia CEA         |     | 2 (2)    |

\*wartości oszacowane przez analityków Agencji na podstawie danych z publikacji Wells 2012

\*\*wynik w postaci liczby zdarzeń – zgonów lub progresji

^u 12 chorych odpowiedź wystąpiła podczas fazy open-label, w której stosowano wandetan b. Protokół badania umożliwił rozpoczęcie terapii open-label wandetanibem w momencie progresji w ocenie badacza – w 28/52 przypadkach w grupie placebo leczenie wandetanibem rozpoczęto przed wystąpieniem progresji wg oceny centralnej.

CEA – antygen rakowo-płodowy; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS – przeżycie bez progresji

## 6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

### 6.3.2.1. Analiza bezpieczeństwa sorafenibu

#### **Vuong 2019**

W przeglądzie Vuong 2019 podano, że dla większości włączonych badań dostępne były dane nt. częstości występowania redukcji dawki i zaprzestania leczenia. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

**Tabela 8. Dane dotyczące częstości redukcji dawki sorafenibu i zaprzestania leczenia – Vuong 2019**

| Badanie             | Okres leczenia – mediana (mies.) | N  | Redukcja dawki n (%) | Zaprzestanie leczenia n (%) |
|---------------------|----------------------------------|----|----------------------|-----------------------------|
| Ahmed 2011          | b.d.                             | 15 | b.d.                 | b.d.                        |
| Benekli 2015        | 9                                | 16 | 4 (25)               | 0 (0)                       |
| Capdevila 2012      | 11                               | 14 | b.d.                 | b.d.                        |
| de Castroneves 2016 | 11                               | 12 | 5 (42)               | 1 (8)                       |
| Frank-Raue 2011     | b.d.                             | 5  | 2 (40)               | 1 (20)                      |
| Ito 2017            | 24                               | 8  | 7 (88)               | 2 (25)                      |
| Kocsis 2018         | b.d.                             | 10 | 2 (20)               | 1 (10)                      |
| Lam 2010            | 15                               | 21 | 16 (76)              | 1 (5)                       |

Wyniki metaanalizy powyższych danych wskazują, że ok. 50% (95%CI: 39; 62) chorych wymagało redukcji początkowej dawki (400 mg 2x dziennie). natomiast ok. 8% (95%CI: 2; 15) pacjentów zaprzestało leczenia sorafenibem z uwagi na działania niepożądane.

Poniżej zebrano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych<sup>2</sup> w analizowanych badaniach w postaci wyników przeprowadzonej metaanalizy danych (brak wyników dla pojedynczych badań).

**Tabela 9. Wyniki metaanalizy danych dotyczących występowania działań niepożądanych – Vuong 2019**

| Działanie niepożądane                             | Niezależnie od stopnia nasilenia |                                      |                    | 3. i 4. stopień nasilenia |                                      |                    |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------|
|   | Liczba badań                     | Skumulowany odsetek chorych (95% CI) | I <sup>2</sup> (%) | Liczba badań              | Skumulowany odsetek chorych (95% CI) | I <sup>2</sup> (%) |
| Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa               | 7                                | 69 (53; 85)                          | 73                 | 7                         | 18 (8;28)                            | 34                 |
| Biegunka  | 6                                | 49 (29;69)                           | 76                 | 6                         | 5 (0;10)                             | 0                  |
| Łysienie  | 5                                | 48 (19;78)                           | 87                 | 4                         | 4 (-1; 8)                            | 0                  |
| Stan zapalny błony śluzowej                       | 5                                | 40 (18;61)                           | 79                 | 5                         | 3 (-1;7)                             | 0                  |
| Wysypka skórna                                    | 7                                | 39 (22;56)                           | 68                 | 6                         | 4 (0;7)                              | 0                  |
| Zmęczenie   | 7                                | 39 (22; 57)                          | 72                 | -                         | -                                    | -                  |
| Wzrost ciśnienia krwi                             | 5                                | 35 (17; 52)                          | 53                 | 5                         | 3 (-1; 7)                            | 0                  |
| Zaburzenie wyn ków testów czynnościowych tarczycy | 3                                | 27 (10; 44)                          | 0                  | -                         | -                                    | -                  |
| Podwyższenie poziomu transaminazy                 | 3                                | 27 (1; 52)                           | 77                 | 3                         | 3 (-2;8)                             | 0                  |
| Ból stawów/mięśni                                 | 3                                | 26 (-1; 53)                          | 82                 | 3                         | 4 (-2; 10)                           | 0                  |
| Utrata apetytu                                    | 4                                | 26 (15; 37)                          | 0                  | 4                         | 4 (-1; 8)                            | 0                  |
| Spadek masy ciała                                 | 5                                | 25 (9; 41)                           | 66                 | 5                         | 4 (0; 9)                             | 0                  |

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

<sup>2</sup> Terminologia użyta w publikacji Vuong 2019 (adverse effects, adverse drug reactions) sugeruje, że raportowano działania, nie zaś zdarzenia niepożądane leku.

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**

#### Informacje na podstawie ChPL Nexavar:

Jako najpoważniejsze działania niepożądane sorafenibu ChPL Nexavar wskazuje: zawał serca/niedokrwienie, perforację przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze/przełom nadciśnieniowy. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczają się natomiast biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka.

Do działań niepożądanych sorafenibu występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  przypadków) należą: zakażenie, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotok (w tym z przewodu pokarmowego, układu oddechowego, krwotok mózgowy), nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, suchość skóry, wysypka, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy.

Do działań występujących często ( $\geq 1/100$ ) należą: zapalenie mieszków włosowych, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia, depresja, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał, nagłe zaczerwienienie, wyciek z nosa, dysfonia, zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba refluksowa przełyku, rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza, ból stawów, skurcze mięśni, niewydolność nerek, białkomocz, zaburzenia erekcji, astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Wśród działań niepożądanych występujących z mniejszą częstością należy nadmienić działania potencjalnie zagrażające życiu, tj. odwracalna tylna leukoencefalopatia, przełom nadciśnieniowy, zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.), perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane lekiem, toksyczna nekroliza naskórka.

#### Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania sorafenibu ChPL Nexavar wymienia m.in.:

- Toksyczność dermatologiczną

Najczęstsze działania niepożądane sorafenibu to erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa i wysypka, których nasilenie przyjmuje zwykle stopień 1. i 2. wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia. W ciężkich lub utrzymujących się zmianach może zajść konieczność całkowitego zaprzestania terapii.

- Nadciśnienie tętnicze

Ze względu na zaobserwowane częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych przyjmujących sorafenib, ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia podjąć leczenie zgodne ze standardową praktyką medyczną. W przypadku nadciśnienia ciężkiego lub opornego na leczenie, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu.

- Hipoglikemia

W trakcie leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać terapię sorafenibem. U pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi w celu ewentualnego dostosowania dawek leków przeciwcukrzycowych.

- Krwotok

Podczas terapii sorafenibem może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu.

- Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał

Podwyższoną częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału obserwowano w niektórych badaniach klinicznych. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego.

- Wydłużenie odcinka QT

Stwierdzono wpływ sorafenibu na wydłużenie odcinka QT/QTc. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc.

- Perforacja przewodu pokarmowego

Perforację przewodu pokarmowego zgłaszano u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej.

- Hipokalcemia i supresja TSH wśród chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy

Wśród pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy obserwowano występowanie hipokalcemii i zwiększonego stężenia TSH > 0,5 mU/l.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że sorafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet.

#### WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 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).

#### URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Nexavar na stronach URPL.

#### EMA

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. Zalecono uwzględnienie tego sygnału w najbliższej ocenie planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

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. Do tej pory nie ukazały się wyniki oceny komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dot. związku tych zdarzeń ze stosowaniem sorafenibu.

#### FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla stosowania produktu Nexavar (sorafenib). Odnaleziono klasyfikację leków z zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby związanego z ich stosowaniem (ang. drug-induced liver injury, DILI)<sup>3</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:

<sup>3</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>

- 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 embriion i płód* dodano fragment: Kobiety w ciąży oraz w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o potencjalnym ryzyku stosowania leku Nexavar 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.

Źródło: raport nr OT.422.47.2018

### 6.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa wandetanibu

#### Trimboli 2018

##### Bezpieczeństwo

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

Zgodnie z ChPL Caprelsa najczęściej występujące działania niepożądane występujące podczas stosowania wandetanibu to biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy. Wymienione w niniejszym rozdziale działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Poniższa tabela zawiera jedynie dane otrzymane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjenta na działanie leku jest znana.

Tabela 10. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów

| Klasyfikacja układów i narządów            | Bardzo często   | Często  | Niezbyt często  |
|--|---|---|---|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  | Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego | Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek | Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |   | Niedoczynność tarczycy  |   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia  | Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia   | Niedożywienie   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               | Bezsenna, depresja  | Niepokój  |   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy   | Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku   | Drgawki, klonus, obrzęk mózgu   |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często  | Często   | Niezbyt często   |
|--|--|--|--|
| Zaburzenia oka   | Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)  | Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki  | Zaćma, zaburzenia akomodacji oka   |
| Zaburzenia serca   | Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)  |  | Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe  | Nadciśnienie tętnicze  | Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe  |  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |  | Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc   | Niewydolność oddechowa, zachyłkowe zapalenie płuc  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność   | Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego | Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |  | Kamica pęcherzyka żółciowego   |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci | Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie   | Pęcherzowe zapalenie skóry   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Białkomocz, kamica nerkowa   | Dyzuria, krwiomocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz  | Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk  | Gorączka   | Zaburzenia gojenia   |
| Badania diagnostyczne  | Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG   | Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi   | Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy   |

\*odstęp QTc (wg Bazetta) wyniósł  $\geq 500$  ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło  $> 20$  ms,  $> 60$  ms u 35%,  $> 100$  ms u 1,7%. U 8% pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.

\*\* w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc  $> 550$  ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)

Skróty: QT – fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T; QTc – skorygowany odstęp QT; EKG – elektrokardiogram; AspAT – aminotransferaza asparaginowa, ALAT – aminotransferaza alaninowa

U pacjentów stosujących wandetanib w monoterapii obserwowano przypadki takie jak Torsades de pointes, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, choroba śródmiąższowa płuc (czasami śmiertelna) i zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Oczekuje się, iż będą to działania niepożądane występujące niezbyt często u pacjentów przyjmujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.

U pacjentów stosujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy często występują zaburzenia narządu wzroku, takie jak niewyraźne widzenie. Badania z użyciem lampy szczelinowej ujawniły u leczonych pacjentów zmętnienie rogówek (ang. vortex keratopathies); jednakże, rutynowe badanie lampą szczelinową nie jest wymagane u pacjentów stosujących wandetanib.

W zależności od czasu ekspozycji, mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych wandetanibem wzrosła o 0,5-1,5 g/dl w porównaniu do wartości wyjściowych.

#### Dzieci i młodzież:

Dane z pediatrycznego badania klinicznego z użyciem wandetanibu w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy uzyskane podczas badań klinicznych nad lekiem, są ograniczone do 16 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat

z dziedzicznym rdzeniastym rakiem tarczycy (badanie IRUSZACT0098). Chociaż rozmiar badania jest mały ze względu na rzadkość występowania rdzeniastego raka tarczycy u dzieci, uznaje się je za reprezentatywne dla populacji docelowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa w tym badaniu są spójne z profilem bezpieczeństwa wandetanibu u dorosłych pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### 6.3.2.3. Analiza bezpieczeństwa najlepszej terapii wspomagającej

#### **Wells 2012**

W grupie chorych przyjmujących placebo odnotowano dwa zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi: nieżytem żołądka i jelit oraz krwotokiem z przewodu pokarmowego. Do zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych doszło w przypadku 3 (3%) pacjentów z tej grupy, redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych lub wydłużenia QTc była wymagana również u 3% pacjentów. Poniżej podano wyniki w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu placebo w badaniu Wells 2012. W publikacji z badania Wells 2012 nie wskazano czy pacjenci otrzymywali oprócz wandetanibu i placebo inne leki (terapię wspomagającą). Jednakże wydaje się, że w przypadku wystąpienia u nich zdarzeń niepożądanych otrzymywali oni dodatkowe leczenie mające na celu łagodzenie objawów choroby. Warto mieć na uwadze, iż przedstawione w tabeli zdarzenia niepożądane wynikają przede wszystkim z przebiegu choroby u pacjentów włączonych do grupy placebo.

**Tabela 11. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu placebo – Wells 2012**

| Działanie niepożądane           | N  | Niezależnie od stopnia nasilenia*<br>n (%) | ≥ 3. stopień nasilenia**<br>n (%) |
|---------------------------------|----|--|-----------------------------------|
| Biegunka                        | 99 | 26 (26)                                    | 2 (2)                             |
| Wysypka                         |    | 11 (11)                                    | 1 (1)                             |
| Nudności                        |    | 16 (16)                                    | -                                 |
| Wzrost ciśnienia krwi           |    | 5 (5)                                      | -                                 |
| Zmęczenie                       |    | 23 (23)                                    | 1 (1)                             |
| Ból głowy                       |    | 9 (9)                                      | -                                 |
| Utrata apetytu                  |    | 12 (12)                                    | -                                 |
| Trądzik                         |    | 5 (5)                                      | -                                 |
| Astenia                         |    | 11 (11)                                    | 1 (1)                             |
| Wymioty                         |    | 7 (7)                                      | -                                 |
| Ból pleców                      |    | 20 (20)                                    | 3 (3)                             |
| Suchość skóry                   |    | 5 (5)                                      | -                                 |
| Bezsennność                     |    | 10 (10)                                    | -                                 |
| Ból brzucha                     |    | 5 (5)                                      | -                                 |
| Trądzikopodobne zapalenie skóry |    | 2 (2)                                      | -                                 |
| Kaszel                          |    | 10 (10)                                    | -                                 |
| Zapalenie nosogardła            |    | 9 (9)                                      | -                                 |
| Wydłużenie odcinka QT           |    | 1 (1)                                      | 1 (1)                             |
| Spadek masy ciała               |    | 9 (9)                                      | -                                 |
| Duszność                        |    | -  | 3 (3)                             |
| Omdlenie                        | -  | 2 (2)                                      |                                   |

\*raportowano zdarzenia występujące z częstością ≥ 10% w całej populacji biorącej udział w badaniu

\*\*raportowano zdarzenia występujące z częstością ≥ 2% w którymkolwiek z ramion

## 7. 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.

W opinii prof. Lewińskiego korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem leku Nexavar *zdecydowanie przewyższają 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-podeszwową, biegunkę, łysienie, rumień, świąd skóry, zmęczenie, nadciśnienie, nudności, wymioty, hipokalcemię, ból głowy, kaszel, zaparcia, suchość skóry, duszność, bóle, zmniejszenie masy ciała.*

W opinii dr. Bala *wobec braku alternatyw dla sorafenibu (pozostaje leczenie objawowe) należy ocenić, że w relacji korzyść/ryzyko przeważają korzyści.* Również prof. Zgliczyński uważa, że *korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają nad ryzykiem stosowania leku.*

Korzyści i ryzyko stosowania sorafenibu w zaawansowanym RRT zostały wskazane przez autorów przeglądu systematycznego Voung 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.



## 8. 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. Natomiast do oszacowania kosztów terapii wandetanibem przyjęto ceny ze zlecenia MZ z 2017 roku, które dotyczyło oceny zasadności refundacji produktu leczniczego Caprelsa we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). W związku z faktem, iż produkt leczniczy Caprelsa nie jest obecnie finansowany na terenie Polski (za wyjątkiem ratunkowego dostępu do technologii lekowej), brak jest dodatkowych danych refundacyjnych i sprzedażowych umożliwiających weryfikację przedstawionych w zleceniu kosztów oraz przeprowadzenie alternatywnego oszacowania. Lek ten należy stosować raz dziennie przyjmując jedną tabletkę o gramaturze 300 mg.

Przy szacowaniu kosztów stosowania sorafenibu wykorzystano cenę ze zlecenia MZ oraz z komunikatów DGL za okres styczeń-marzec 2019 rok. [REDACTED]

Produkt leczniczy Nexavar należy stosować 2 razy dziennie po 2 tabletki (łącna dzienna dawka wynosi 4 tabletki, czyli 800 mg). Zgodnie ze zleceniem MZ terapia obejmuje wykorzystanie 3 opakowań leku, a planowany okres terapii na podstawie zlecenia MZ wynosi 3 miesiące. Jednakże 3 opakowania leku umożliwiają prowadzenie terapii przez 84 dni (opakowanie zawiera 112 tabletek, które wystarczą na 28 dni terapii przy zalecanym dawkowaniu), a więc przez okres krótszy niż 3 miesiące. W celu ujednoczenia okresu, dla którego szacowane są koszty stosowania leku Nexavar i Caprelsa zdecydowano o przyjęciu okresu 3-miesięcznego (w przybliżeniu 91 dni).

Koszt 3-miesięcznej terapii sorafenibem 1 pacjenta na podstawie cen ze zlecenia MZ wynosi ok. [REDACTED], natomiast na podstawie cen z komunikatów DGL wynosi 28,4 tys. zł. Koszt 3-miesięcznej terapii wandetanibem 1 pacjenta na podstawie cen ze zlecenia MZ wynosi [REDACTED]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Koszty terapii sorafenibem oraz wandetanibem w przeliczeniu na 1 pacjenta na podstawie cen ze zlecenia MZ oraz cen z komunikatów DGL**

| Dane kosztowe            | Nexavar (sorafenib)<br>[brutto PLN] |            | Caprelsa (wandetanib)<br>[brutto PLN] |
|--------------------------|-------------------------------------|------------|---------------------------------------|
|                          | Cena ze zlecenia MZ                 | Cena z DGL | Cena ze zlecenia MZ                   |
| Koszt opakowania         | [REDACTED]                          | 8 739      | [REDACTED]                            |
| Koszt 1 tabletki         | [REDACTED]                          | 78         | [REDACTED]                            |
| Koszt 1 miesiąca terapii | [REDACTED]                          | 9 467      | [REDACTED]                            |
| Koszt 3 miesięcy terapii | [REDACTED]                          | 28 402     | [REDACTED]                            |

### Komentarz Agencji

Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 opakowań leku Nexavar obejmujący łącznie 336 tabletek. Przy zakładanym dawkowaniu ta ilość produktu pokryje zapotrzebowanie na niespełna 3 miesiące terapii (84 dni). Koszt brutto 3 opakowań leku Nexavar, czyli 84 dni terapii, na podstawie cen ze Zlecenia MZ wynosi ok. [REDACTED], natomiast na podstawie cen z komunikatów DGL za okres styczeń-marzec 2019 r. wynosi ok. 26,2 tys. zł.

W przypadku terapii lekiem Caprelsa koszt 3 opakowań, czyli 90 dni terapii, zgodnie ze zleceniem MZ z 2017 roku wyniesie ok. [REDACTED].

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

Wskazanie, którego dotyczy zlecenia MZ tj. rak rdzeniasty tarczycy przypisane jest do kodu ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy. Tym samym populacja opisana kodem ICD-10 jest szersza od wnioskowanej. Z tego względu odstąpiono od występowania o dane dotyczące liczebności populacji docelowej z zasobów NFZ.

Do dnia zakończenia prac nad zleceniem otrzymano odpowiedzi od 4 ekspertów klinicznych. Wielkość populacji docelowej na podstawie opinii prof. Lewińskiego wynosi ok. 50-100 pacjentów rocznie, w opinii prof. Zgliczyńskiego ok. 50 pacjentów, natomiast w opinii dr. Bała od 150 do 200 pacjentów rocznie, natomiast w opinii prof. Guta *w Polsce stwierdza się ponad sto nowych rozpoznań raka rdzeniastego tarczycy, z czego ok. 20% wymaga z powodu zaawansowania choroby leczenia celowanego w formie terapii molekularnych w ramach terapii ratunkowej.*

Wpływ na budżet NFZ refundacji leku Nexavar (sorafenib) oraz Caprelsa (wandetanib) w analizowanej populacji oszacowano w 3 wariantach: podstawowym (125 pacjentów, średnia z zakresu odpowiedzi podanych przez ekspertów), minimalnym (50 pacjentów, najmniejsza wartość podana przez ekspertów) i maksymalnym (200 pacjentów, największa wartość podana przez ekspertów).

Uwzględniono cenę ze zlecenie MZ oraz komunikatów DGL za okres styczeń - marzec 2019 r dla sorafenibu, oraz cenę ze zlecenia MZ z 2017 roku dla wandetanibu. W oszacowaniach uwzględniono, że rok ma 365 dni, a 3-miesięczna terapia wymaga podania 91 dawek leku.

Przy założeniu, że populacja docelowa wynosi 125 pacjentów, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Nexavar wszystkich pacjentów wyniesie ok. ██████████, a koszt rocznej terapii wyniesie ok. ██████████. Uwzględniając cenę z danych DGL wartości te są ██████████ i wynoszą ok. 3,6 mln zł dla 3-miesięcznej terapii oraz ok. 14,2 mln zł dla rocznej terapii populacji docelowej.

W przypadku leku Caprelsa, koszt 3-miesięcznej terapii wszystkich pacjentów z populacji docelowej wyniesie ok. ██████████ a rocznej terapii ok. ██████████.

Wyniki wariantów skrajnych oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wpływ na budżet NFZ refundacji leku Nexavar i Caprelsa dla 3 wariantów populacyjnych**

| Dane kosztowe                             | Nexavar (sorafenib)<br>[brutto PLN] |            | Caprelsa (wandetanib)<br>[brutto PLN] |
|---|-------------------------------------|------------|---------------------------------------|
|   | Cena ze zlecenia MZ                 | Cena z DGL | Cena ze zlecenia MZ                   |
| <b>Wariant podstawowy (125 pacjentów)</b> |                                     |            |                                       |
| Koszt 3-miesięcznej terapii               | ██████████                          | 3 550 253  | ██████████                            |
| Koszt rocznej terapii                     | ██████████                          | 14 240 025 | ██████████                            |
| <b>Wariant minimalny (50 pacjentów)</b>   |                                     |            |                                       |
| Koszt 3-miesięcznej terapii               | ██████████                          | 1 420 101  | ██████████                            |
| Koszt rocznej terapii                     | ██████████                          | 5 696 010  | ██████████                            |
| <b>Wariant maksymalny (200 pacjentów)</b> |                                     |            |                                       |
| Koszt 3-miesięcznej terapii               | ██████████                          | 5 680 404  | ██████████                            |
| Koszt rocznej terapii                     | ██████████                          | 22 784 039 | ██████████                            |

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia RRT, w tym strony następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych;
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- European Thyroid Association (ETA);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- British Thyroid Association (BTA);
- American Thyroid Association (ATA).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.06.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń ograniczono się do rekomendacji opublikowanych po 2013 roku.

**Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj)   | Interwencje Rekomendowane  |
|---|--|
| <b>Wytyczne polskie</b>   |  |
| <p><b>Polskie Towarzystwo Naukowe 2018 (Polska)</b><br/>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> | <p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia rdzeniastego raka tarczycy.</b><br/>Najważniejszym elementem strategii chirurgicznej jest staranna diagnostyka przedoperacyjna w kierunku raka w każdym przypadku operacji tarczycy. SoR: G1; QoE: +++; ATA GL R33<br/>W leczeniu operacyjnym należy się kierować zasadą wzrastającej rozległości operacji przy wzroście ryzyka nowotworu złośliwego oraz przy rosnącym zaawansowaniu klinicznym nowotworu złośliwego. SoR: G2; QoE: PolCon 62/62; ATA GL R35<br/>Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy wykazuje wiele odrębności w porównaniu z rakami zróżnicowanymi.<br/><u>Rak rdzeniasty tarczycy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W dziedzicznym raku rdzeniastym zakres limfadenektomii zależy od wielkości guza, stężenia kalcytoniny i typu mutacji RET w raku dziedzicznym. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>▪ Nie ma wskazań do leczenia 131I u chorych na raka anaplastycznego i rdzeniastego. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>▪ W raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii po operacji radykalnej. SoR: G1; QoE: PolCon 62/62. Można ją rozważać u chorych z przerzutami raka rdzeniastego tarczycy do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się, a nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych. SoR: G2; QoE: +/PolCon 62/62</li> <li>▪ Chorzy na raka rdzeniastego, nisko zróżnicowanego i anaplastycznego wymagają jedynie substytucyjnych dawek L-tyroksyny. SoR: G1; QoE: +++</li> </ul> <p><u>Postępowanie w nawrotowym raku rdzeniastym tarczycy.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>▪ Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. SoR: G2; QoE: +</li> <li>▪ Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione. SoR: G2; QoE: + / PolCon 62/62</li> <li>▪ Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub m kroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach. SoR: G2; QoE: +</li> <li>▪ Klasyczna chemioterapia nie znajduje zastosowania w raku rdzeniastym tarczycy. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>▪ Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka ma na ogół charakter paliatywny. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>▪ Nie udowodniono skuteczności analogów somatostatyny dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy. SoR: G1; QoE: +++</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj)   | Interwencje Rekomendowane   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych na raka rdzeniastego tarczycy z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – terapia zarejestrowana w krajach Unii Europejskiej, nie jest refundowana w Polsce (stan na czerwiec 2017). SoR: G1; QoE: +++ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu należy dążyć wszelkimi staraniami, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych. SoR: G1; QoE: +++ / PolCon 62/62</li> <li>○ Wandetanib – 300 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>○ Kabozantyn b – 140 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Sila zaleceń SoR (Strength of Recommendation)</u></p> <p>G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.</p> <p>G2 – 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.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>+++ – Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, Randomized Clinical Trial) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji</p> <p>++ – Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (evidence based medicine) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski</p> <p>+ - Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych</p> <p>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)</p>  |
| <p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p><b>Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia rdzeniastego raka tarczycy.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jawny klinicznie rak rdzeniasty wymaga zawsze wykonania całkowitej tyreoidektomii i centralnej limfadenektomii (zarówno rak dziedziczny, jak i sporadyczny).</li> <li>▪ W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy konieczne są: przedoperacyjne wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego nadnerczy oraz określenie stanu wątroby (tomografia komputerowa jamy brzusznej), jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 400 pg/ml. Przy bezobjawowym wzroście stężenia kalcytoniny we krwi można rozważyć szyjną limfadenektomię centralną i/lub elektryczną limfadenektomię boczną (należy pamiętać, że częstą przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny są m. kropczakowate przerzuty w wątrobie).</li> <li>▪ Radioterapia (RTH) z pól zewnętrznych na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana (...) w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. W raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej RTH pooperacyjnej (możliwość rozważenia u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się i nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych).</li> <li>▪ Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w raku rdzeniastym tarczycy – zastosowanie CTH (np. monoterapia dokсорubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewie kim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy.</li> <li>▪ Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny.</li> <li>▪ Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/ lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione. W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważać zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego.</li> <li>▪ Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może stanowić objaw zespołu gruczolakowatości MEN2 i u każdego chorego należy wykonać badanie DNA w kierunku poszukiwania mutacji w genie RET. Nosiciele mutacji powinny się prowadzić w ośrodkach wysoko specjalistycznych i należy rozważyć profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy (stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem nowotworu niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy).</li> </ul> |
| <p><b>Wytyczne zagraniczne</b></p>  |   |
| <p><b>National Comprehensive</b></p>  | <p><b><u>Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów tarczycy. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia rdzeniastego raka tarczycy.</u></b></p>  |

| Organizacja, rok (kraj)   | Interwencje Rekomendowane  |
|---|--|
| <p><b>Cancer Network 2019 (USA)</b><br/>Konflikt interesów: brak informacji</p>   | <p><u>Rdzeniasty rak tarczycy – choroba miejscowa</u><br/>Pierwotne leczenie obejmuje leczenie chirurgiczne. W przypadku, gdy średnica guza wynosi <math>\geq 1</math> cm lub choroba tarczycy jest obustronna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>należy rozważyć lecznicze EBRT/ IMRT w przypadku niecałkowitej resekcji guza gdy wykluczono dodatkowe działania chirurgiczne,</li> <li>adjuwantowa EBRT/IMRT jest rzadko polecana,</li> <li>należy pooperacyjnie podawać lewotyrosynę w celu normalizacji TSH.</li> </ul> <p><u>Rdzeniasty rak tarczycy – wznowa miejscowa lub oporna na leczenie choroba miejscowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowaną metodą terapeutyczną jest resekcja chirurgiczna,</li> <li>EBRT/ IMRS może być rozważone w przypadku choroby nieresekcyjnej lub, rzadziej, po leczeniu chirurgicznym,</li> <li>w przypadku nieresekcyjnej choroby dającej objawy lub w przypadku progresji wg kryteriów skali RECIST należy rozważyć wandetanib (kategoria 1, preferowany) lub kabozantynib (kategoria 1, preferowany),</li> <li>aktywna obserwacja.</li> </ul> <p><u>Rdzeniasty rak tarczycy – wznowa odległa lub oporna na leczenie choroba z przerzutami odległymi:</u><br/>Choroba bezobjawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna obserwacja,</li> <li>należy rozważyć resekcję (gdy jest to możliwe), ablację (np.: RFA, embolizację, inne metody),</li> <li>w przypadku zmian nieresekcyjnych lub progresji wg skali RECIST: wandetanib (kategoria 1, preferowany) lub kabozantynib (kategoria 1, preferowany).</li> </ul> <p>Choroba objawowa lub progresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia systemowa lub badanie kliniczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>preferowane schematy: wandetanib (kategoria 1, preferowany) lub kabozantynib (kategoria 1, preferowany),</li> <li>inne polecane schematy: <ol style="list-style-type: none"> <li><b>można rozważyć inne inhibitory kinaz tyrozynowych*</b>,</li> <li>chemioterapia oparta na dakarbazynie (DTIC),</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>EBRT/IMRT dla objawów miejscowych,</li> <li>można rozważyć dożylną podanie bisfosfonianów lub terapię denosumabem w przypadku przerzutów do kości,</li> <li>można rozważyć paliatywną resekcję, ablację (np.: RFA, embolizację, inne metody) lub inne miejscowe leczenie,</li> <li>najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</li> </ul> <p><b>*dopóki FDA nie zarejestruje w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy innych inhibitorów kinaz, komercyjnie dostępne inhibitory kinaz (takie jak: sorafenib, sunitynib, lenwatinib lub pazopanib) mogą 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.</b></p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u><br/>1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa<br/>2a – rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa<br/>2B – rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jest konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa<br/>3 – rekomendacja oparta dowodach jakiegokolwiek jakości, jest silna opinia członków NCCN, że interwencja nie jest właściwa.<br/>Wszystkie rekomendacje posiadają kategorię 2A, chyba że napisano inaczej.</p> |
| <p><b>European Society for Medical Oncology 2012 – updated 2018 (Europa)</b><br/>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p> | <p><u>Wytoczne dotyczą leczenia nowotworów tarczycy. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia rdzeniastego raka tarczycy.</u><br/><u>Rak rdzeniasty tarczycy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Po całkowitym usunięciu tarczycy należy wdrożyć leczenie tyroksyną w celu zachowania prawidłowego stężenia TSH w surowicy (IV, B).</li> </ul> <p><u>Leczenie przerzutów miejscowych i regionalnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Operacja jest głównym sposobem leczenia miejscowych i regionalnych nawrotów, kiedy tylko jest to możliwe (IV, B). Zakres zabiegu zależy od rodzaju już wykonanych zabiegów chirurgicznych i rodzaju nawrotu.</li> </ul> <p><u>Leczenie przerzutów odległych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu choroby zaawansowanej, zarówno mono- jak i poli-chemioterapia nie wykazały znaczących korzyści klinicznych (wskaźnik odpowiedzi poniżej 20%), podczas gdy radioterapia jest często stosowana w leczeniu paliatywnym.</li> </ul>   |

| Organizacja, rok (kraj)   | Interwencje Rekomendowane  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia jest często stosowana, gdy występują zmiany lokalne. W przypadku przerzutów do wątroby, chemoembolizacja może być stosowana w celu zmniejszenia masy guza.</li> <li>• W leczeniu RRT testowane są nowe cząsteczki np. inhibitory kinaz tyrozynowych. Najbardziej obiecujące inhibitory kinaz tyrozynowych będące przedmiotem badań klinicznych w RRT to difosforan motesanibu, wandetanib, sorafenib, sunitynib, skutkujące częściową odpowiedzią od 2% do 35% i współczynnikiem stabilizacji choroby wynoszącym od 27% do 87%, przy jednoczesnej tolerowanej, poddającej się leczeniu toksyczności, porównywalnej do odnotowanej u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.</li> <li>• Wandetanib został zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym/przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy oraz powinien być brany pod uwagę w leczeniu pacjentów z nieuleczalną chorobą.<br/><u>Aktualizacja z 2018 roku dotycząca zastosowania wandetanibu w raku rdzeniastym<sup>4</sup>:</u></li> <li>• Wandetanib należy rozważyć w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym RRT. U pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, dziedzicznym lub sporadycznym, RRT wandetan b w porównaniu z placebo wykazał statystycznie i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie PFS. Brak dojrzałych danych dotyczących całkowitego przeżycia i jakości życia, przy obserwowanej korzyści w zakresie PFS.<br/><u>Jakość dowodów:</u><br/>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub dobrze przeprowadzonych meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności<br/>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologii) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.<br/>III: Prospektywne badania kohortowe<br/>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badani kliniczno-kontrolne<br/>V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów<br/><u>Siła rekomendacji:</u><br/>A: silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowany<br/>B: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany<br/>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty...), opcjonalny<br/>D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niepożądany wpływ, generalnie nie rekomendowany<br/>E: Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niepożądany wpływ, nigdy nie rekomendowany</li> </ul> |
| <p><b>American Thyroid Association 2015 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: wszyscy autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów</p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku rdzeniastego raka tarczycy. Poniżej przedstawiono wyłączenie zalecenia dotyczące terapii układowej po zastosowaniu leczenia operacyjnego i radioterapii, gdy zasadne.</u></b></p> <p><u>Rdzeniasty rak tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie pojedynczych substancji lub złożonych schematów z cytotoksycznych chemioterapeutyków nie powinno być terapią pierwszej linii u pacjentów z uporczywym lub nawracającym rdzeniastym rakiem tarczycy z uwagi na niską odpowiedź na leczenie oraz pojawienie się nowych, obiecujących opcji terapeutycznych. Rekomendacja stopnia D</li> <li>• Leczenie cząsteczkami znaczonej radioaktywności lub wstępnie ukierunkowana radioimmunoterapia może być rozważona u wybranych pacjentów, najlepiej w ramach dobrze zaprojektowanego badania klinicznego. Rekomendacja stopnia C.</li> <li>• U pacjentów z istotnym obciążeniem guzem oraz objawową lub progresywną przerzutową chorobą zgodnie z kryteriami RECIST, terapia z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych celujących w kinazy tyrozynowe RET oraz VEGFR powinna być rozważona jako terapia systemowa. Inhibitory kinaz tyrozynowych wandetanib lub kabozantynib mogą być stosowane jako jednoskładnikowa terapia układowa pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym, progresywnym rdzeniastym rakiem tarczycy. Rekomendacja stopnia A.</li> </ul> <p>W wytycznych wskazano, że w ostatnich latach kilka inhibitorów kinaz tyrozynowych (aksytynib, kabozantyn b, gefitynib, imatynib, motesanib, sorafenib, sunitynib i wandetanib) było ocenianych w badaniach klinicznych I, II i III fazy u pacjentów z zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy. W badaniach II fazy współczynnik odpowiedzi wahał się od 0% do 50%, z dużą liczbą pacjentów u których osiągnięto wydłużenie czasu trwania stabilnej choroby. Na podstawie niedawno ukończonych badań klinicznych III fazy FDA oraz EMA dopuścili do obrotu 2 doustne inhibitory kinaz tyrozynowych: wandetan b (2011) oraz kabozantynib (2012) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rdzeniastym rakiem tarczycy w trakcie progresji.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u><br/>A – silna, pozytywna rekomendacja. Zalecenie opiera się na dobrych dowodach wskazujących na to, że interwencja może poprawić ważne wyniki zdrowotne. Na dowody składają się dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania w reprezentatywnych populacjach bezpośrednio oceniających wpływ na wyniki zdrowotne.</p>  |

<sup>4</sup> <https://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations> [dostęp 10.06.2018]

| Organizacja, rok (kraj)  | Interwencje Rekomendowane  |
|--|--|
|  | <p><i>B – pozytywna rekomendacja. Rekomendacja oparta na dowodach wskazujących na to, że interwencja może poprawić wyniki zdrowotne. Dowody są wystarczające, aby ocenić wpływ na wyniki zdrowotne, ale siła dowodów jest ograniczona liczbą, jakością, spójnością poszczególnych badań; możliwość uogólnienia na praktykę kliniczną; lub pośredni rodzaj dowodów o wpływie wyniku zdrowotne</i></p> <p><i>C – rekomendacja pozytywna. Rekomendacja oparta na opinii eksperta.</i></p> <p><i>D – rekomendacja negatywna. Rekomendacja oparta na opinii eksperta.</i></p> <p><i>E – rekomendacja negatywna. Rekomendacja oparta na sprawiedliwych dowodach, że interwencja nie poprawia istotnych wyników zdrowotnych lub, że przynosi więcej szkody niż korzyści.</i></p> <p><i>F – silna rekomendacja negatywna. Rekomendacja oparta na dobrych dowodach, że interwencja nie poprawia ważnych wyników zdrowotnych lub że przynosi więcej szkody niż korzyści.</i></p> <p><i>I – rekomendacja ani za, ani przeciw. Panel ekspertów uważa, że dowody są niewystarczające, aby wydać rekomendację za dostarczaniem lub przeciw dostarczaniu interwencji, ponieważ brakuje dowodów, że interwencja poprawia znacząco ważne wyniki zdrowotne, dowody są niskiej jakości lub sprzeczne. W rezultacie nie można określić stosunku szkody do korzyści.</i></p>  |
| <p><b>British Thyroid Association 2014 (Wielka Brytania)</b><br/>Konfl kt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</p> | <p><b>Wytyczne dotyczą leczenia nowotworów tarczycy. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego lub nawracającego rdzeniastego raka tarczycy.</b></p> <p><u>Rdzeniasty rak tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli początkowa operacja była niekompletna, ponowna operacja szyi (limfadenektomia obszarów centralnego i / lub bocznego) z zamiarem wyleczenia powinna być rozważona szczególnie, gdy podstawowe stężenie kalcytoniny wynosi <math>&lt;1000</math> ng / l i usunięto <math>\leq 5</math> obciążonych chorobą węzłów choroby podczas poprzedniej operacji, przy braku rozprzestrzeniania się choroby poza tarczycę (2 ++, B).</li> <li>• Należy rozważyć ponowną operację szyi i śródpiersia, nawet jeśli występują odległe przerzuty, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia dużych obszarów zajętych chorobą, która upośledza drogi oddechowe, przełyk lub nerwy krtaniowe (4, D).</li> <li>• Rutynowe stosowanie cząsteczek znakowanych radioaktywnie nie może być rekomendowane, ale rozważony powinien być udział w badaniach klinicznych. Leczenie nieznakowanymi analogami somatostatyny może pomóc w kontrolowaniu ciężkiej biegunki z powodu choroby przerzutowej (4, D).</li> <li>• Leczenie układowe terapią celowaną powinno najlepiej odbywać się w ramach badania klinicznego (4, D).</li> </ul> <p><u>Zalecenia w ramach terapii paliatywnej rdzeniastego raka tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia medyczna powinna koncentrować się na kontroli objawów (4, D).</li> <li>• Analogi somatostatyny są możliwą alternatywą, która może zmniejszyć uwalnianie peptydu nowotworowego (4, D).</li> <li>• Objawowe odległe przerzuty mogą reagować na operację, EBRT, termoablację i chemoembolizację (4, D).</li> <li>• Pacjenci z przerzutami do kości mogą odnieść korzyści z bifosfonianów lub denosumabu (4, D).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>1++ Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych lub randomizowane badania kliniczne z bardzo niskim ryzykiem błędu</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone meta-analizy, przegląd systematyczne lub randomizowane badania kliniczne z niskim ryzykiem błędu</p> <p>1 Metaanalizy, przegląd systematyczne lub randomizowane badania kliniczne z wysokim ryzykiem błędu</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i wysokim prawdopodobieństwem, że związek między efektem i zastosowaną interwencją jest przyczynowy.</p> <p>2+ Dobrze zaprojektowane badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.</p> <p>2 Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem pomyłki lub błędu i istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy.</p> <p>3 Badania nie-analityczne tj. opisy przypadków lub serie przypadków</p> <p>4 Opinia eksperta</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>A Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne ocenione jako 1++, które można bezpośrednio przełożyć na populację docelową lub dowody składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, które można bezpośrednio przełożyć na populację docelową, wykazujące spójność wyników</p> <p>B Dowody zawierają badania ocenione na 2++, które można bezpośrednio przełożyć na populację docelową, i wykazujące całkowitą spójność wyników; lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C Dowody zawierają badania ocenione jako 2+, które można bezpośrednio przełożyć na populację docelową i wykazujące całkowitą spójność wyników; lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych jako 2++</p> <p>D Dowody na poziomie 3 lub 4; albo ekstrapolacja wyników z badań ocenionych jako 2+.</p> |

Skróty: 131I – jod radioaktywny, RRT – rdzeniasty rak tarczycy, RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), RTH – radioterapia (ang. radiotherapy), CTH – chemioterapia (ang. chemotherapy), EBRT – radioterapia ze źródeł zewnętrznych (ang. external beam radiotherapy), IMRT – radioterapia z modulowaną intensywnością dawki (ang. Intensity-Modulated Radiation Therapy), TSH – hormon tyreotropowy (ang. Thyroid stimulating hormone), RFA – ablacja za pomocą fal radiowych (ang. radiofrequency ablation), BSC – najlepsze

leczenie wspomagające (ang. best supportive care), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), FDA – Amerykańska Agencja ds. leków i żywności (Food and Drug Administration, DTIC - chemioterapia oparta na dakarbazynie

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, lenwatynib 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 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.

### **Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów**

W Europie w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy zarejestrowane są obecnie 2 produkty lecznicze:

- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane 100 mg/ tabletki powlekane 300 mg; grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE12. Produkt leczniczy Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. Medullary Thyroid Cancer -MTC). Produkt Caprelsa jest wskazany u dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych. U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta.
- Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde 20 mg; grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE26. Produkt leczniczy Cometriq jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta.

Wytyczne kliniczne (NCCN 2019) wskazują jednakże na możliwość zastosowania w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy również innych niż wandetanib i kabozantynib inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wytyczne NCCN 2019 wymieniają: sorafenib, sunitynib, lenwatynib lub pazopanib. Wśród innych inhibitorów kinaz tyrozynowych dopuszczone do obrotu w Europie są:

- sorafenib (Nexavar 200 mg, tabletki powlekane) – rak wątrobowokomórkowy, rak nerkowokomórkowy, zróżnicowany rak tarczycy;
- aksytynib (Inlyta 1/3/5/7 mg tabletki powlekane) – rak nerkowokomórkowy;
- gefitynib (Iressa 250 mg tabletki powlekane, Gefitinib Mylan 250 mg tabletki powlekane) – niedrobnokomórkowy rak płuca;
- imatynib (Glivec 50 mg/ 100 mg kapsułki twarde) – białaczki, zespoły mielodysplastyczne;
- sunitynib (Sutent 12,5 mg/ 25 mg/ 37,5 mg/ 50 mg kapsułki twarde) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, rak nerkowokomórkowy z przerzutami, nowotwory neuroendokrynne trzustki;
- lenwatynib (Lenvima 4mg/ 10 mg kapsułki twarde) – zróżnicowany rak tarczycy;
- pazopanib (Votrient, 200 mg/ 400 mg tabletki powlekane) – rak nerkowokomórkowy, mięsaki tkanek miękkich.



Jak wskazano powyżej z wymienionych leków jedynie sorafenib i lenwatinib są zarejestrowane w leczeniu raka tarczycy w Europie. Sorafenib i lenwatinib są dopuszczone do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Ich wskazania rejestracyjne nie obejmują leczenia rdzeniastego raka tarczycy.

Podobnie jak w Europie również w Stanach Zjednoczonych, wśród inhibitorów kinaz tyrozynowych, zarejestrowane do stosowania w rdzeniastym raku tarczycy są jedynie wandetanib i kabozantynib. Pozostałe inhibitory kinaz tyrozynowych dopuszczono do obrotu w następujących obszarach terapeutycznych:

- sorafenib (Nexavar 200 mg, tabletki powlekane) – rak wątrobowokomórkowy, rak nerkowokomórkowy, zróżnicowany rak tarczycy,
- aksytynib (Inlyta 1/3/5/7 mg tabletki powlekane) – rak nerkowokomórkowy,
- gefitynib (Iressa 250 mg tabletki powlekane) – niedrobnokomórkowy rak płuca,
- imatynib (Gleevec 50 mg/ 100 mg kapsułki twarde) – białaczki, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, włóknakiomięsak guzowaty,
- sunitynib (Sutent 12,5 mg/ 25 mg/ 37,5 mg/ 50 mg kapsułki twarde) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, rak nerkowokomórkowy, guzy neuroendokrynne trzustki,
- lenwatinib (Lenvima 4mg/ 10 mg kapsułki twarde) – zróżnicowany rak tarczycy, rak nerkowokomórkowy, rak wątrobowokomórkowy,
- pazopanib (Votrient, 200 mg/ 400 mg tabletki powlekane) – rak nerkowokomórkowy, mięsak tkanek miękkich.

Wytyczne ATA 2015 wymieniają również motesanib jako potencjalną opcję terapeutyczną u pacjentów z RRT, jednak na stronach EMA i FDA nie odnaleziono informacji dotyczących rejestracji produktu leczniczego zawierającego ten inhibitor kinaz tyrozynowych. Odnaleziono natomiast informację, że w badaniach klinicznych z użyciem motesanibu nie uzyskano wystarczającej efektywności tej substancji czynnej i postanowiono zaniechać dalszych badań<sup>5</sup>.

AOTMiT do tej pory oceniła zasadność refundacji w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy zastosowania dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych: wandetanibu oraz kabozantynibu.

Kabozantynib (Cometriq) podlegał ocenie Agencji w 2015 r. Ocena dotyczyła zasadności refundacji leku Cometriq w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali negatywną opinię dla objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq w ramach ww. programu lekowego (Stanowisko RP nr 88/2015, Rekomendacja nr 51/2015). W uzasadnieniu do rekomendacji Prezesa wskazano, że *Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa, że dostępne dowody naukowe w niewystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej, aby objąć finansowaniem ze środków publicznych wnioskowaną technologię. Badanie, na podstawie którego wnioskodawca dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa terapii nie zostało dotychczas ukończone, a w konsekwencji nie przedstawiono ostatecznych wyników. Wskutek braku pełnych danych wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. (...) Wyniki analizy klinicznej wskazują na znaczną ilość wywoływanych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem (...). Badanie nie przedstawiło w sposób wystarczający przewagi korzyści nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.*

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.

<sup>5</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/Motesanib>

Obecnie w Polsce żaden lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych nie jest refundowany poza procedurą RDTL w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy.

### Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych na raka rdzeniastego tarczycy po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Warto mieć na uwadze, iż w niektórych pytaniach eksperci wskazywali również refundowane technologie medyczne jak: leczenie operacyjne, radioterapię, leczenie izotopowe.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

| Ekspert<br>Technologia  | Prof. dr hab. Andrzej Lewiński<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii   | Dr Wiesław Bal<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej   | Prof. dr. hab. Wojciech Zgliczyński<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii  | Dr hab. Paweł Gut<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii  |
|---|--|---|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu                                     | Po wyczerpaniu dostępnych technologii finansowanych ze środków publicznych nie ma innych stosowanych obecnie technologii w tym wskazaniu.  | Leczenie chirurgiczne, radioterapia paliatywna, vandetanib (tylko RDTL), cabozantynib (tylko RDTL), leczenie objawowe | Leczenie chirurgiczne, teleradioterapia uzupełniająca na obszar szyi i śródpiersia, teleradioterapia paliatywna, terapia izotopowa paliatywna z zastosowaniem analogów somatostatyny lub MIBG wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego, inhibitory kinaz tyrozynowych: wandetanib, kabozantynib (w ramach RDTL) | Leczenie operacyjne (totalna tyreoidektomia z limfadenektomią elektywną) oraz substytucyjne podawanie LT4, Radioterapia, Chemioterapia, Leczenie izotopowe (131-I-MIBG), „Zimne” analogi somatostatyny (leczenie objawowe – biegunki) – oktreotyd, lanreotyd, „Gorące” analogi somatostatyny – PRRT, Inhibitory kinazy tyrozynowej (vandetanib) rejestracja ale brak refundacji |
| Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu                                    | Nie dotyczy – jeśli wyczerpano wszystkie, refundowane technologie; Jeśli nie wyczerpano – leczenie operacyjne i ewentualnie następująca po nim radioterapia i/lub inhibitory kinaz: wandetanib, kabozantynib | Leczenie objawowe   | Leczenie chirurgiczne przy braku przerzutów, teleradioterapia paliatywna w zaawansowanym, nieresekcyjnym raku rdzeniastym   | Całkowita tyreoidektomia z limfadenektomią oraz substytucyjne leczenie preparatami LT4.   |
| Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu                 | Leczenie chirurgiczne. W przypadku wyczerpania dostępnych, refundowanych technologii – sorafenib   | Leczenie radykalne – chirurgia<br>Leczenie choroby przerzutowej – vandetanib, cabozantynib                            | Leczenie chirurgiczne przy braku przerzutów, inhibitory kinaz tyrozynowych: wandetanib kabozantynib w zaawansowanym, nieresekcyjnym raku rdzeniastym  | Wandetanib i kabozantynib; sorafenib jest mniej skuteczny i stanowi kolejną linię terapii   |
| Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu | Inhibitory kinaz.  | Leczenie choroby przerzutowej – vandetanib, cabozantynib  | Inhibitory kinaz tyrozynowych   | Sorafenib   |

Skróty: MIBG – metajodobenzylguanidyna, RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych, LT-4 – L-tyroksyna, PRRT – terapia radioizotopowa analogami somatostatyny (ang. peptide receptor radionuclide therapy)

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów terapią zalecaną u pacjentów po leczeniu operacyjnym oraz radioterapii w przypadku progresji raka rdzeniastego tarczycy jest wandetanib oraz kabozantynib (inhibitory kinaz tyrozynowych). Ponadto w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia aktywnego stosuje się leczenie objawowe (najlepszą terapię wspomagającą).

W niniejszej analizie jako główną technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care). Jako komparator dodatkowy przyjęto natomiast wandetanib. Wandetanib jest obecnie refundowany w ramach RDTL u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, jedynie w przypadku występowania mutacji RET i przerzutów do wątroby. Tym samym nie jest on terapią ogólnie dostępną i refundowaną dla wszystkich pacjentów w analizowanym wskazaniu.

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono jako komparatora dodatkowego kabozantynibu. Kabozantynib uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (Stanowisko RP nr 88/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r) oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 51/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.) dot. finansowania w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy. Uzasadniono to brakiem wystarczająco silnych dowodów wskazujących na skuteczność terapii produktem Cometriq w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z aktualnymi przepisami prawa lek kabozantynib (Cometriq) nie mógłby być finansowany w ramach RDTL w omawianym wskazaniu. Nieuwzględnienie kabozantynibu jako komparatora jest zgodne z podejściem Agencji przedstawionym w raporcie OT.422.12.2017 dla wandetanibu w raku rdzeniastym tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby, w którym kabozantynib nie został uznany za właściwy komparator dla wandetanibu.

Ponadto w ramach niniejszego raportu nie uwzględniono jako komparatorów dodatkowych dla sorafenibu pozostałych dostępnych na rynku inhibitorów kinaz tyrozynowych w tym: sunitynibu, lenwatynibu i pazopanibu. Leki te nie są zarejestrowane w ocenianym wskazaniu, a ponadto zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 roku zasadność ich zastosowania w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy należy rozważyć wyłącznie, gdy nie ma możliwości zastosowania wandetanibu i kabozantynibu.

## 11. Piśmiennictwo

| Badania pierwotne i wtórne               |   |
|--|---|
| <b>Ahmed 2011</b>                        | Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2011;165(2): 315-322.  |
| <b>Akshintala 2015</b>                   | Akshintala S, Dombi E, Glod J, Fox E, Lodish M, Whitcomb P, et al. Response and Resistance to the Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Vandetanib in Pediatric Patients With Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). <i>Pediatric Blood and Cancer.</i> (Vol. 62). United States (2015). S102 p. Conference: 2015 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2015. |
| <b>Benekli 2015</b>                      | Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, et al. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: experience in a Turkish population. <i>OncoTargets and Therapy.</i> 2015; 8:1-5.  |
| <b>Capdevila 2012</b>                    | Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2012;19(2):209-216.   |
| <b>Chougnat 2015</b>                     | Chougnat CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. <i>Thyroid</i> 2015;25:386-91.  |
| <b>de Castroneves 2016</b>               | de Castroneves LA, Negrao MV, de Freitas RM, et al. Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. <i>Thyroid.</i> 2016;26(3):414-419.   |
| <b>Fox 2013</b>                          | Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2013;19:4239-48.  |
| <b>Frank-Raue 2011</b>                   | Frank-Raue K, Ganten M, Kreissl MC, Raue F. Rapid response to sorafenib in metastatic medullary thyroid carcinoma. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2011;119(3):151-155.  |
| <b>Ito 2017</b>                          | Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. <i>Thyroid.</i> 2017;27(9):1142-1148.   |
| <b>Kocsis 2018</b>                       | Kocsis J, Szekanez E, Bassam A, et al. First line sorafenib treatment for metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2018;127(4):240-246.  |
| <b>Lam 2010</b>                          | Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(14):2323-2330.  |
| <b>No author listed 2016</b>             | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313?term=NCT01496313&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01496313?term=NCT01496313&amp;rank=1</a> (Accessed: October 31, 2017).   |
| <b>Robinson 2010</b>                     | Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2010;95:2664-71.  |
| <b>Tiedje 2016</b>                       | Tiedje V, Ting S, Walter RF, Herold T, Worm K, Badziog J, et al. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients. <i>Eur J Endocrinol</i> (2016) 175:173-80.  |
| <b>Trimboli 2018</b>                     | Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F and Giovanella L (2018) Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front. Endocrinol.</i> 9:224.  |
| <b>Uchino 2017</b>                       | Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, Okamoto T, Horiuchi K, Tsuji A, et al. Safety and tolerability of vandetanib in Japanese patients with medullary thyroid cancer: a phase I/II open-label study. <i>Endocr Pract</i> (2017) 23:149-56.  |
| <b>Vuong 2019</b>                        | Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Head &amp; Neck.</i> 2019;1-7.  |
| <b>Wells 2010</b>                        | Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28:767-72.   |
| <b>Wells 2012</b>                        | Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:134-41.  |
| <b>Wells 2012</b>                        | Wells SA et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. <i>J Clin Oncol</i> 30:134-141.  |
| <b>Werner 2017</b>                       | Werner RA, Schmid JS, Higuchi T, Javadi MS, Rowe SP, Märkl B, et al. Predictive value of FDG-PET in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. <i>J Nucl Med</i> (2017).   |
| Rekomendacje kliniczne                   |   |
| <b>American Thyroid Association 2015</b> | Wells S. et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. <i>Thyroid</i> , Vol. 25, Nr 6, 2015.  |

|   |  |      |         |
|---|--|------|---------|
| <b>British Thyroid Association 2014 (Wielka Brytania)</b> | Perros P. et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Clinical endocrinology, Vol. 81, Suppl. 1, July 2014   |      |         |
| <b>ESMO 2012</b>  | Pacini F. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012.  |      |         |
| <b>NCCN v.2 2019</b>                                      | National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version 1 .2019.  |      |         |
| <b>Polskie Towarzystwa Naukowe 2018</b>                   | Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update; Endokrynologia Polska Vol 68; Nr 1/2018  |      |         |
| <b>PTOK 2013</b>  | Herman K., Jarzab M. Zalecenia postepowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach zlosliwych — 2013 r.; <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> , dostęp w dniu 17.06.2019 r.  |      |         |
| <b>Pozostałe publikacje</b>                               |  |      |         |
| <b>ChPL Caprelsa</b>                                      | Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r. |      |         |
| <b>ChPL Caprelsa, FDA</b>                                 | Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  | data | dostępu |
| <b>ChPL Cometriq</b>                                      | Charakterystyka produktu leczniczego Cometriq<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r. |      |         |
| <b>ChPL Cometriq, FDA</b>                                 | Charakterystyka produktu leczniczego Cometriq, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203756lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203756lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  | data | dostępu |
| <b>ChPL Gleevec, FDA</b>                                  | Charakterystyka produktu leczniczego Gleevec, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021588s053lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021588s053lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.   | data | dostępu |
| <b>ChPL Glivec</b>  | Charakterystyka produktu leczniczego Glivec<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.       |      |         |
| <b>ChPL Inlyta</b>  | Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.       |      |         |
| <b>ChPL Inlyta, FDA</b>                                   | Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  | data | dostępu |
| <b>ChPL Iressa</b>  | Charakterystyka produktu leczniczego Iressa<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.       |      |         |
| <b>ChPL Iressa, FDA</b>                                   | Charakterystyka produktu leczniczego Iressa, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  | data | dostępu |
| <b>ChPL Lenvima</b>                                       | Charakterystyka produktu leczniczego Lenvima<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.    |      |         |
| <b>ChPL Lenvima, FDA</b>                                  | Charakterystyka produktu leczniczego Lenvima, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.   | data | dostępu |
| <b>ChPL Nexavar</b>                                       | Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.    |      |         |
| <b>ChPL Nexavar, FDA</b>                                  | Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.   | data | dostępu |
| <b>ChPL Sutent</b>  | Charakterystyka produktu leczniczego Sutent<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.       |      |         |
| <b>ChPL Sutent, FDA</b>                                   | Charakterystyka produktu leczniczego Sutent, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021938s036lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021938s036lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  | data | dostępu |

|  |   |
|--|---|
| <b>ChPL Votrient</b>                           | Charakterystyka produktu leczniczego Votrient<br><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.  |
| <b>ChPL Votrient, FDA</b>                      | Charakterystyka produktu leczniczego Votrient, FDA<br><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.   |
| <b>FDA 2018</b>                                | Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), December 2018   |
| <b>KRN 2019</b>                                | <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a> , data dostępu 17.06.2019 r.  |
| <b>Mathiesen 2019</b>                          | Mathiesen JS., Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997–2014: A Nationwide Study, Thyroid Vol. 29, Nr 3, 2019.  |
| <b>Nexavar, FDA 2018</b>                       | Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar, USA   |
| <b>orpha.net</b>                               | <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=75076">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&amp;Expert=75076</a> , data dostępu 17.06.2019r.   |
| <b>Priya 2017</b>                              | Priya SR: Targeted therapy for medullary thyroid cancer: A review. Frontiers in Oncology 2017;7:238,  |
| <b>Randle 2017</b>                             | Randle RW. et al., Trends in the Presentation, Treatment, and Survival of Patients with Medullary Thyroid Cancer over the past 30 Years, Surgery. 2017 January ; 161(1): 137–146.   |
| <b>raport nr OT.422.47.2018</b>                | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.47.2018  |
| <b>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2015</b> | Rekomendacja nr 51/2015z dnia 8czerwca2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczegoCometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg +80 mg, 112 kapsulek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”<br><a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/053/REK/RP_51_2015_Cometriq.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/053/REK/RP_51_2015_Cometriq.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r. |
| <b>Stanowisko RP nr 88/2015</b>                | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2015z dnia 8czerwca2015 r.w sprawie oceny lekuCometriq(kabozantynib),EAN: 5909991185732,w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”<br><a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/053/SRP/U_18_197_150608_stanowisko_88_Cometriq_kabozantynib_w_ref.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/053/SRP/U_18_197_150608_stanowisko_88_Cometriq_kabozantynib_w_ref.pdf</a> , data dostępu 11.06.2019r.                     |
| <b>Szczekliak 2017</b>                         | Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017  |
| <b>Termedia.pl</b>                             | Pacjenci z rakiem tarczycy czekają na leczenie. <a href="https://www.termedia.pl/onkologia/Pacjenci-z-rakiem-tarczycy-czekaja-na-leczenie.31031.html">https://www.termedia.pl/onkologia/Pacjenci-z-rakiem-tarczycy-czekaja-na-leczenie.31031.html</a> , data dostępu 10.06.2019r.   |
| <b>Villaruz 2013</b>                           | Villaruz L.C., Socinski M.A., The Clinical Viewpoint: Definitions, Limitations of RECIST, Practical Considerations of Measurement Clin Cancer Res; 19(10) May 15, 2013  |

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 10.06.2019 r.)

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1  | Search sorafenib[MeSH Terms]  | 4350            |
| 2  | Search (((((((((((sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR Sorafenib Tosylate[Title/Abstract] OR BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[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]   | 7332            |
| 3  | Search (sorafenib[MeSH Terms] OR (((((((((((sorafenib[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR Sorafen b Tosylate[Title/Abstract] OR BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[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]   | 7854            |
| 4  | Search medullary thyroid cancer[MeSH Terms]   | 6446            |
| 5  | Search (medullary thyroid[Title/Abstract] OR thyroid medullary[Title/Abstract])   | 7855            |
| 6  | Search (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract])  | 1929514         |
| 7  | Search (((medullary thyroid[Title/Abstract] OR thyroid medullary[Title/Abstract])) AND ((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]))  | 7296            |
| 8  | Search ((MTC[Title/Abstract] OR FMTC[Title/Abstract] OR SMTC[Title/Abstract])   | 4628            |
| 9  | Search ((medullary thyroid cancer[MeSH Terms] OR (((medullary thyroid[Title/Abstract] OR thyroid medullary[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract])) OR (((MTC[Title/Abstract] OR FMTC[Title/Abstract] OR SMTC[Title/Abstract]))   | 10177           |
| 10 | Search (((sorafen b[MeSH Terms] OR (((((((((((sorafen b[Title/Abstract] OR nexavar[Title/Abstract] OR Sorafenib Tosylate[Title/Abstract] OR BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[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])) AND (((medullary thyroid cancer[MeSH Terms] OR (((medullary thyroid[Title/Abstract] OR thyroid medullary[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract])) OR (((MTC[Title/Abstract] OR FMTC[Title/Abstract] OR SMTC[Title/Abstract])) | 105             |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 10.06.2019 r.)

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1  | exp sorafenib/  | 26436           |
| 2  | sorafenib.ab,kw,ti.   | 14241           |
| 3  | nexavar.ab,kw,ti.   | 292             |
| 4  | Sorafenib Tosylate.ab,kw,ti.  | 84              |
| 5  | BAY 43-9006.ab,kw,ti.   | 195             |
| 6  | BAY 43 9006.ab,kw,ti.   | 195             |
| 7  | BAY 439006.ab,kw,ti.  | 1               |
| 8  | BAY-673472.ab,kw,ti.  | 0               |
| 9  | BAY 673472.ab,kw,ti.  | 0               |
| 10 | BAY 545-9085.ab,kw,ti.  | 0               |
| 11 | BAY 545 9085.ab,kw,ti.  | 0               |
| 12 | BAY 5459085.ab,kw,ti.   | 0               |
| 13 | BAY-545-9085.ab,kw,ti.  | 0               |
| 14 | BAY5459085.ab,kw,ti.  | 0               |
| 15 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 | 27281           |
| 16 | exp thyroid medullary carcinoma cell line/                              | 47              |
| 17 | medullary thyroid.ab,kw,ti.   | 7153            |
| 18 | thyroid medullary.ab,kw,ti.   | 225             |

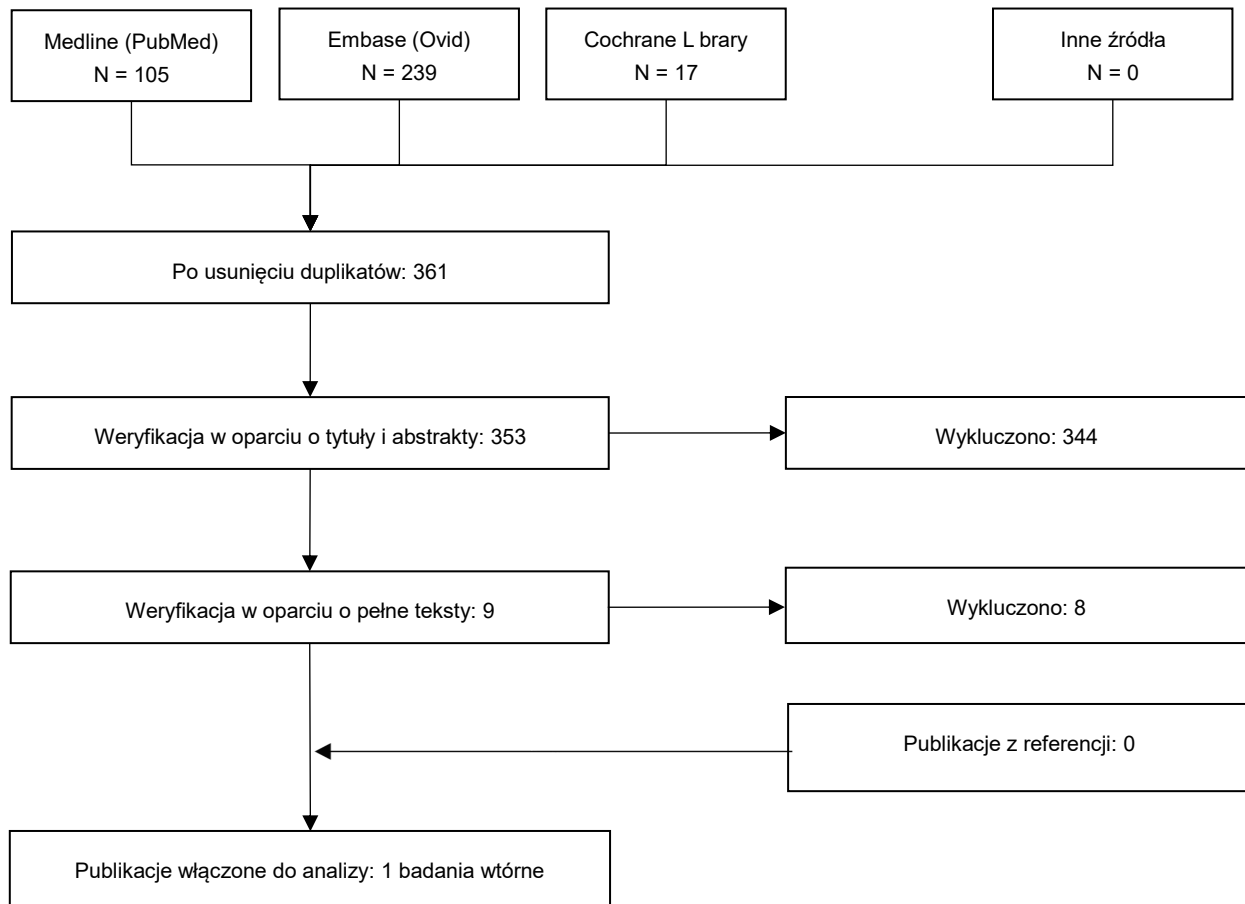
| Nr | Kwerenda                   | Liczba rekordów |
|----|----------------------------|-----------------|
| 19 | 17 or 18                   | 7320            |
| 20 | cancer.ab,kw,ti.           | 2226855         |
| 21 | carcinoma.ab,kw,ti.        | 747390          |
| 22 | 20 or 21                   | 2643766         |
| 23 | 19 and 22                  | 7083            |
| 24 | MTC.ab,kw,ti.              | 6140            |
| 25 | FMTC.ab,kw,ti.             | 378             |
| 26 | SMTC.ab,kw,ti.             | 207             |
| 27 | 16 or 23 or 24 or 25 or 26 | 10158           |
| 28 | 15 and 27                  | 301             |
| 29 | limit 28 to embase         | 239             |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 10.06.2019 r.)

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| 1  | MeSH descriptor: [Sorafen b] explode all trees            | 218             |
| 2  | (sorafenib):ti,ab,kw                                      | 1588            |
| 3  | (nexavar):ti,ab,kw  | 123             |
| 4  | (BAY 43 9006):ti,ab,kw                                    | 67              |
| 5  | (BAY 439006):ti,ab,kw                                     | 67              |
| 6  | (BAY-673472):ti,ab,kw                                     | 0               |
| 7  | (BAY 673472):ti,ab,kw                                     | 0               |
| 8  | (BAY 545 9085):ti,ab,kw                                   | 0               |
| 9  | (BAY 5459085):ti,ab,kw                                    | 0               |
| 10 | (BAY5459085):ti,ab,kw                                     | 0               |
| 11 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 1597            |
| 12 | (medullary thyroid):ti,ab,kw                              | 170             |
| 13 | ("thyroid medullary"):ti,ab,kw                            | 80              |
| 14 | #12 or #13  | 170             |
| 15 | (cancer):ti,ab,kw   | 143278          |
| 16 | (carcinoma):ti,ab,kw                                      | 37412           |
| 17 | #15 or #16  | 156743          |
| 18 | #14 and #17   | 169             |
| 19 | (MTC):ti,ab,kw  | 316             |
| 20 | (FMTC):ti,ab,kw   | 1               |
| 21 | (SMTC):ti,ab,kw   | 5               |
| 22 | #19 or #20 or #21   | 321             |
| 23 | #18 or #22  | 406             |
| 24 | #11 and #23   | 17              |



## 12.2. Diagram selekcji badań sorafenibu



### 12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Kryteria RECIST stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych. W badaniach, których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu stosowano dwie wersje kryteriów RECIST (1.0 i 1.1), w ramach których kryteria wystąpienia odpowiedzi są takie same, różnią się jednak doбором ocenianych zmian (klasyfikacją zmian jako mierzalne), co może mieć wpływ na zaobserwowany rodzaj odpowiedzi.

W poniższych tabelach przedstawiono kryteria odpowiedzi zmian mierzalnych, niemierzalnych i odpowiedzi ogólnej.

**Tabela 19. Kryteria odpowiedzi – zmiany mierzalne**

| Rodzaj odpowiedzi        | Definicja   |
|--------------------------|---|
| CR – odpowiedź całkowita | Zanik wszystkich zmian mierzalnych.<br>Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej.*   |
| PR – odpowiedź częściowa | Redukcja sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.   |
| PD – progresja choroby   | Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania.<br>oraz<br>Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić $\geq 5$ mm*.<br>lub<br>Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian. |
| SD – stabilna choroba    | Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.  |

\*kryterium dodane w wersji 1.1

**Tabela 20. Kryteria odpowiedzi – zmiany niemierzalne**

| Rodzaj odpowiedzi        | Definicja  |
|--------------------------|--|
| CR – odpowiedź całkowita | Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych.<br>Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).* |
| Nie CR/Nie PD**          | Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.   |
| PD – progresja choroby   | Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.   |

\*kryterium dodane w wersji 1.1

\*\*niekompletna odpowiedź/stabilna choroba wg kryteriów RECIST 1.0

**Tabela 21. Kryteria odpowiedzi – odpowiedź ogólna**

| Rodzaj odpowiedzi        | Definicja                   |                         |                          |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                          | Zmiany mierzalne            | Zmiany niemierzalne     | Wystąpienie nowej zmiany |
| CR – odpowiedź całkowita | CR                          | CR                      | NIE                      |
| PR – odpowiedź częściowa | CR                          | Nie CR/Nie PD*          | NIE                      |
|                          | CR                          | Brak oceny**            | NIE                      |
|                          | PR                          | Nie PD lub brak oceny** | NIE                      |
| SD – stabilna choroba    | SD                          | Nie PD lub brak oceny** | NIE                      |
| PD – progresja choroby   | PD                          | Każda odpowiedź         | TAK/NIE                  |
|                          | Każda odpowiedź             | PD                      | TAK/NIE                  |
|                          | Każda odpowiedź             | Każda odpowiedź         | TAK                      |
| Brak oceny**             | Brak oceny wszystkich zmian | Nie PD                  | NIE                      |

\*wg kryteriów RECIST 1.0 niekompletna odpowiedź/SD

\*\*Kryteria RECIST 1.0 nie przewidywały braku oceny

Źródło: RECIST 1.0, RECIST 1.1