

Opinia nr 75/2019

z dnia 13 września 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu niskozróżnicowanego raka tarczycy (ICD10: C73) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie.

Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Nexavar był dotychczas oceniany przez Agencję w zbliżonych wskazaniach (stanowiących podtypy zróżnicowanego raka trzustki) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych i otrzymał pozytywne opinie.

Wyodrębnienie niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, ang. *poorly defferentiated thyroid cancer*) spośród zróżnicowanych nowotworów tarczycy (DTC, ang. *defferentiated thyroid cancer*) zaproponowane zostało w 2004 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). W odnalezionych rekomendacjach nie ma jednak spójności dotyczącej klasyfikowania PDTC. Wytyczne NCCN 2019 (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) oraz NCI 2018 (ang. *National Cancer Institute*) przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co DTC. Natomiast rekomendacje Jarzęb 2018 i ESMO 2012 (ang. *European Society for Medical Oncology*) wskazują na odmienny sposób leczenia PDTC.

W ramach analizy klinicznej włączono randomizowane badanie z grupą kontrolną (DECISION), gdzie porównywano stosowanie sorafenibu z placebo. W subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie

w ramach punktu końcowego odnoszącego się do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) między grupą stosującą sorafenib, a grupą kontrolną przyjmującą placebo. Należy jednak zauważyć, że spośród 417 pacjentów uwzględnionych w badaniu DECISION, jedynie u 40 zdiagnozowano wnioskowane wskazanie, co utrudnia osiągnięcie istotności statystycznej opracowanych wyników oraz wnioskowanie na ich podstawie.

Pozostałe wyniki wskazują na skuteczność sorafenibu w porównaniu do placebo, w szerszym wskazaniu, jakim jest zróżnicowany rak tarczycy (zgodnie z wytycznymi NCCN 2019 oraz NCI 2018). Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej sorafenib w porównaniu do grupy stosującej placebo, w odniesieniu do PFS, czasu do progresji, uzyskania kontroli choroby czy obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W opracowaniu uwzględniono także wyniki odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jednak nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Porównanie pośrednie sorafenibu z lenwatynibem, wykonane w ramach przeglądu Kawalec 2016, charakteryzuje się wieloma ograniczeniami, zatem nie ma możliwości jednoznacznego wyciągnięcia wniosków na jego podstawie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, differentiated thyroid cancer):
 - rak brodawkowaty (PTC, papillary thyroid cancer),
 - rak pęcherzykowy (FTC, follicular thyroid cancer),
 - rak z komórek Hurthla (HCC, Hürthle cell carcinoma),
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
 - rak rdzeniasty (5%),

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, ang. *poorly differentiated thyroid cancer*), który ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC. W odnalezionych rekomendacjach nie ma jednak spójności dotyczącej klasyfikowania PDTC. Niektóre wytyczne (NCCN 2019, NCI 2018) przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego (DTC). Rekomendacje Jarząb 2018 i ESMO 2012 wskazują na nieco odmienny sposób leczenia PDTC.

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 chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

Niskozróżnicowany rak tarczycy ma zwykle przebieg bardziej agresywny od raka zróżnicowanego. Częściej, w porównaniu do DTC występują przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe.

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

Niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC) stanowi od 2% do 15% wszystkich raków tarczycy. Objawia się najczęściej w nieco późniejszym wieku (mediana 59 lat) niż zróżnicowany rak tarczycy (mediana 51 lat) i częściej, niż DTC, występuje u mężczyzn.

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI.

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

Według odnalezionych wytycznych (ATA 2015) rokowanie w niskozróżnicowanych rakach tarczycy jest gorsze niż u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy. Czas bez nawrotu choroby jest krótszy niż 12 mies., 5-letnie przeżycie całkowite wynosi ok. 72%, a ok. 54% pacjentów umiera w ciągu 10 lat. Również ekspertka kliniczna wskazała, że rokowanie pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy jest złe, a choroba prowadzi do śmierci w ciągu kilku lat.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w ramach leczenia raka niskozróżnicowanego, rozważano chemioterapię doksorubicyną i cisplatyną oraz teleradioterapię z pól zewnętrznych (EBRD, ang. *External beam radiation therapy*). Obie te terapie są obecnie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, więc uwzględniając charakter zlecenia, nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej.

U pacjentów z DTC opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI), po leczeniu operacyjnym (tyroidektomia) zalecane jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej: lenwatinibu i sorafenibu. Lenwatinib jest opcją preferowaną, aczkolwiek decyzja o wyborze konkretnego leku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób współistniejących.

Uwzględniając odnalezione wytyczne, opinię ekspertki oraz fakt możliwego zaliczenia wnioskowanego wskazania do raków zróżnicowanych, jako komparator dla sorafenibu uznano najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best supportive care*) oraz lenwatinib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

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

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

Przyjmując, że rak niskozróżnicowany zaliczany jest do raków zróżnicowanych, wskazanie wnioskowane jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

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

W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych według predefiniowanych kryteriów. W trakcie wyszukiwania odnaleziono badania:

- DECISION (publikacje: Brose 2014 i Brose 2016) – wieloośrodkowe badanie randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*) III fazy, podwójnie zaślepione; w badaniu porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wyodrębniono wyniki dla pacjentów z niskozróżnicowym rakiem tarczycy; interwencja: grupa badana – sorafenib (SOR) 2x400 mg/doba, grupa kontrolna – placebo (PLC); okres obserwacji: mediana – 16,2 msc. (0,03-33,2); liczebność populacji: SOR – 207 pacjentów w tym 24 z PDTC; PLC – 210 pacjentów w tym 16 z PDTC;
- Kawalec 2016 – przegląd systematyczny, do którego włączono 2 badania randomizowane z grupą kontrolną III fazy: DECISION oraz SELECT, w których komparator dla analizowanych technologii stanowiło placebo; celem opracowania była: ocena potencjału terapeutycznego lenwatinibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. *radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer*; RR-DTC); Okres obserwacji wynosił: SELECT – 36 mies., DECISION – 21 msc.; Interwencje stanowiły odpowiednio: DECISION: sorafenib 400 mg dwa razy dziennie N=207, placebo N=210; SELECT: lenwatinib 24 mg raz dziennie N=261 i placebo N=131 w 28 dniowych cyklach; W badaniu DECISION, w ramieniu sorafenibu uczestniczyło 24 z 207 (11,6%) pacjentów z PDTC, natomiast w badaniu SELECT do grupy stosującej lenwatinib włączono 28 z 261 (10,7%) pacjentów z PDTC.

Jakość przeglądu Kawalec 2016 oceniono w skali AMSTAR na 14/16 punktów. Punktu nie przyznano za brak informacji o źródle finansowania badań włączonych do analizy, brak szczegółowego odniesienia się do wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy.

W analizie posłużono się parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans
- RB – ang. *relative benefit*, względna korzyść.

W ramach oceny skuteczności wykorzystano następujące punkty końcowe:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- TTP – ang. *time to progression*, czas do wystąpienia progresji;
- ORR – ang. *objective response rate*, obiektywna odpowiedź na leczenie;
- DCR – ang. *disease control rate*, kontrola choroby.

Skuteczność

I. Wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania

DECISION – porównanie sorafenib vs placebo

W odniesieniu do PFS, różnica między grupą stosującą sorafenib, a grupą stosującą placebo, nie była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy.

II. Wyniki dla szerszej populacji

DECISION – porównanie sorafenib vs placebo

Odnotowano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do:

- Mediany PFS – niższe o 41% ryzyko progresji choroby lub zgonu w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do grupy stosującej placebo – HR=0,59 (95% CI: 0,45; 0,76);
- Mediany TTP – niższe o 44% ryzyko progresji choroby w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do grupy stosującej placebo: HR=0,56 (95% CI: 0,43; 0,72);
- Odsetka chorych, którzy uzyskali ORR – Ponad 24,5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do grupy stosującej placebo: RB=24,61 (95% CI: 4,31; 142,89);
- Odsetka chorych, którzy uzyskali DCR – ponad 1,5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w grupie stosującej sorafenib w porównaniu do grupy stosującej placebo: RB=1,6 (95% CI: 1,27; 2,02).

Mediana czasu trwania częściowej odpowiedzi na sorafenib wyniosła 10,2 miesiąca.

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu dla jakości życia wg kwestionariuszy FACT-G ((ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) kwestionariusz oceny jakości życia), EQ-5D ((ang. *EuroQol – 5 Dimensions*) standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem) oraz EQ-5D VAS. Różnice te wynosiły odpowiednio:

- FACT-G: -3,45;
- EQ-5D: -0,07;
- EQ-5D VAS: -6,75.

Nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej.

Dodatkowe dane dotyczące OS w badaniu DECISION

Autorzy publikacji Brose 2016 jako wnioski z przeprowadzonej analizy wskazali, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT (ang. *intent to treat*) istnieje trend wskazujący na dłuższe przeżycie całkowite w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. Trend ten jest widoczny w różnych punktach czasowych. Oszacowania z dostosowaniem uwzględniającym metodę *cross-over* sugerują, że rzeczywisty wpływ leczenia na przeżycie całkowite może być wyższy niż obserwowany w populacji ITT. Autorzy wskazali również, iż powyższe wyniki mają charakter eksploracyjny.

Kawalec 2016 – porównanie lenwatinib vs sorafenib

W odniesieniu do PFS odnotowano niższe o 64% ryzyko progresji lub zgonu w grupie stosującej lenwatinib w porównaniu do sorafenibu – HR=0,36 (95% CI: 0,22; 0,57).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie:

- w odniesieniu do OS, w okresowej analizie (interim) oraz analizie danych z dłuższego okresu obserwacji z zastosowaniem modelu RPSFT (ang. *rank preserving structural failure time*);
- obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- kontroli choroby.

Bezpieczeństwo

DECISION – porównanie sorafenib vs placebo

Odnotowano, istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie otrzymującej sorafenib, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem o 13%: RR=1,13 (95% CI: 1,07; 1,20);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem o 41%: RR=1,41 (95% CI: 1,06; 1,89);
- wstrzymania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ponad 2,5 krotnie: RR=2,56 (95% CI: 2,01; 3,31);
- zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, blisko 5-krotnie: RR=4,92 (95% CI: 2,41; 10,16);
- zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ponad 7-krotnie: RR=7,07 (95% CI: 4,61; 11,02).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniu w grupie pacjentów przyjmujących sorafenib należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania leczenia.

Kawalec 2016 – porównanie lenwatynib vs sorafenib

W ramach przeprowadzonej analizy w odnotowano istotnie statystycznie:

- wyższe ponad 4-krotnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej lenwatynib w porównaniu do grupy stosującej sorafenib: RR=4,02 (95% CI: 1,69; 9,6);
- wyższe ponad 2-krotnie ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie stosującej lenwatynib w porównaniu do grupy stosującej sorafenib: RR=2,31 (95% CI: 1,18; 4,53);
- niższe o 67% ryzyko wystąpienia łysienia w grupie stosującej lenwatynib w porównaniu do grupy stosującej sorafenib: RR=0,33 (95% CI: 0,12; 0,94).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi technologiami w zakresie: biegunki, nudności, zmęczenia, osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopą), wysypki, dysfonii, zaparć, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

W ChPL dookreślono, że działaniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często $\geq 1/10$ są: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofostatemia, krwotok, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopą, rumień, świąd, ból mięśniowy, zmęczenie, ból, gorączka, zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności amylazy i lipazy;
- często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ są: zapalenie mieszków włosowych, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, nadczynność tarczycy, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia, depresja, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał, nagłe zaczerwienienie, wyciek z nosa, dysfonia, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, dysfagia, choroba refleksowa przełyku, rogowiak kolczysto komórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza, ból stawów, skurcze mięśni, niewydolność nerek, białkomocz, zaburzenia erekcji, astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych, przemieszczające zwiększenie aktywności aminotransferaz.

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

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

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa sorafenibu:

- FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*)) - Sorafenib został oznaczony jako *Most-DILI-concern drug*, czyli lek o szczególnych

ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar.

- WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*) - Odnaleziono informację o 56 155 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Nexavar. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9166), w tym głównie biegunka (3811/ 9166, 42%) i mdłości (1606/ 9166, 18%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9064), w tym przede wszystkim rumień i zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp (2924/ 9064, 32%) oraz wysypka (2058/ 9064, 23%). Odnotowano również wiele zgłoszeń reakcji niepożądanych z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7479), w ramach których najczęściej zgłaszano zmęczenie (1862/ 7479, 25%), osłabienie (1351/ 7479, 18%) oraz zgony (1106/ 7479, 15%).
- ADRR (*European database of suspected adverse drug reaction reports*) - Odnaleziono informację o 9999 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do listopada 2018 r. dla produktu leczniczego Nexavar. Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 70,9% i 23% zgłoszeń.¹ 47,9% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat. Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 21 585. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3145), reakcji z grupy *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy* (2781) oraz zaburzeń żołądka i jelit (2742).

Nie odnaleziono komunikatów na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) oraz EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD-10: C73), które nie jest dosłownie wymieniane we wskazaniach rejestracyjnych. Przyjmując, jednak że rak niskozróżnicowany zaliczany jest do raków zróżnicowanych, wskazanie wnioskowane jest węższe niż wskazanie rejestracyjne. Tym samym można przyjąć, że ocena stosunku relacji korzyści do ryzyka stosowania leku Nexavar w omawianym wskazaniu została przeprowadzona przez EMA lub FDA.

Należy przy tym pamiętać, że niskozróżnicowany rak tarczycy został wyodrębniony z DTC jako osoba jednostka chorobowa w 2004 r.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym aktywnym komparator. Ponadto, w badaniu klinicznym włączonym do analizy nie przedstawiono wszystkich wyników odrębnie dla populacji z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy.

Dodatkowo na wiarygodność analizy wpływają ograniczenia:

- możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w publikacji Kawalec 2016 budzi wątpliwości. Wprawdzie autorzy przeglądu zwrócili uwagę na konieczność interpretowania otrzymanych wyników z ostrożnością, jednakże jak wskazano w dokumencie NICE z 2017 r. – Multiple Technology Appraisal – Lenwatynib and sorafenib for treating differentiated thyroid

¹ Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)

cancer after radiactive iodine, grupa oceniająca (Assessment Group) istnieją obawy, czy dane z prób SELECT i DECISION mogą zostać włączone do tej samej sieci porównań. Przede wszystkim wskazano na różnice między charakterystykami włączanych do badań populacji. Ponadto analiza danych PFS metodą Kaplana-Meiera, wykazała, że profil ryzyka dla grup otrzymujących placebo w badaniu SELECT i DECISION nie był porównywalny. Co więcej grupa oceniająca uznała, iż dla większości danych dotyczących przeżycia w obu badaniach nie było spełnione założenie o proporcjonalności hazardu;

- sposób zaprojektowania badania DECISION metodą grup naprzemiennych, a co za tym idzie fakt włączania pacjentów z ramienia placebo do terapii sorafenibem w przypadku wystąpienia progresji choroby wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS);
- w badaniu DECISION niskozróżnicowanego raka zdiagnozowano jedynie u 11,6% (24/207) pacjentów z grupy sorafenibu i u 7,6% (16/210) pacjentów z grupy placebo.

Efektywność technologii alternatywnych

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

- Lenwatynib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 18,3 vs 3,6 miesiąca);
- W ramach OS odnotowano różnice istotne statystycznie jedynie w analizie w podgrupach u pacjentów starszych, niemniej w tej grupie pacjentów dochodziło do częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- Odsetek odpowiedzi definiowanej jako najlepsza obiektywna odpowiedź (CR lub PR) według kryteriów RECIST w przypadku stosowania lenwatynibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (64,8 (w tym 4 przypadki odpowiedzi całkowitej) vs 1,5%); szansa odpowiedzi była ponad 28-krotnie wyższa w grupie lenwatynibu niż w grupie placebo - iloraz szans wynosił OR = 28,87 (95% CI: 12,46; 66,86);
- Progresja choroby wystąpiła u 6,9% chorych stosujących lenwatynib i 39,7% pacjentów w grupie placebo.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenwatynib, co doprowadziło do przerwania leczenia u 14,2% pacjentów (w grupie placebo terapię przerwało 2,3% pacjentów). Sześć spośród 20 zgonów, do których doszło podczas badania zostało powiązanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu SELECT były: nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt brutto 1 opakowania produktu leczniczego Nexavar, podana w zleceniu Ministra Zdrowia wynosi 14 334,33 PLN i jest to cena zbieżna z informacjami pochodzącymi z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ) za okres styczeń-marzec 2019 roku, koszt produktu leczniczego Nexavar wynosi 8 738,77 PLN.

Koszt brutto 3 cykli terapii wynosi:

- uwzględniając cenę ze zlecenia MZ – 43 002,99 PLN;
- uwzględniając cenę z komunikatu DGL NFZ – 26 235,75 PLN.

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

- dla produktu Nexavar – 51 312,55 PLN;
- dla produktu Lenvima – 61 849,49 PLN.

Powyższe koszty zostały przeliczone na polską walutę na podstawie aktualnego kursu NBP z dnia 03.09.2019 r.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że dane dotyczące kosztów leczenia alternatywną technologią zostały uwzględnione na podstawie publikacji NICE 2018, dot. kosztów wykazanych na potrzeby oceny w warunkach brytyjskich, które mogą być odmienne od polskich.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii eksperta na 20 pacjentów rocznie. W obliczeniach założono, że leczenie sorafenibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku).

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

Koszt brutto 3 cykli terapii z uwzględnieniem 20 pacjentów wyniesie:

- uwzględniając cenę ze zlecenia MZ – 860 060 PLN;
- uwzględniając cenę z komunikatu DGL NFZ – 524 326 PLN.

Koszt brutto 12 cykli terapii z uwzględnieniem 20 pacjentów wyniesie:

- uwzględniając cenę ze zlecenia MZ – 3 440 239 PLN;
- uwzględniając cenę z komunikatu DGL NFZ – 2 097 305 PLN.

Ograniczenia

Oszacowana liczebność populacji jest obarczona niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, które odnoszą się do niskozróżnicowanego typu raka tarczycy:

- Jarząb 2018 –Rekomendacja Polskich Towarzystw Naukowych;
- PTOK 2013 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network) – Stany Zjednoczone;
- NCI 2018 (National Cancer Institute) – Stany Zjednoczone;
- ATA 2015 (American Thyroid Association) – Stany Zjednoczone;
- ESMO 2012 (European Society for Medical Oncology) – europejskie.

Dodatkowo odnaleziono wytyczne NICE 2018 (National Institute for Health and Care Excellence) odnoszące się do wnioskowanej technologii medycznej.

W odnalezionych rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej sposobu leczenia niskozróżnicowanego typu raka tarczycy (PDTC). Wytyczne NCCN 2019 i NCI 2018 przedstawiają PDTC jako stadium raka zróżnicowanego o gorszym rokowaniu i rekomendują leczenie w ten sam sposób co raka zróżnicowanego (DTC). W takim przypadku u pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI), po leczeniu operacyjnym (tyroidektomia) zalecane jest stosowanie inhibitorów multikinaz: lenwatinibu i sorafenibu. Lenwatinib jest opcją preferowaną, aczkolwiek decyzja o wyborze konkretnego leku powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób współistniejących. Według autorów wytycznych NCCN 2019 leczenie RAI pacjentów z rakami niskozróżnicowanymi i niezróżnicowanymi, z powodu niskiej jodochwytności, nie jest tak efektywne jak u pacjentów z rakami zróżnicowanymi.

Rekomendacje Jarzęb 2018 i ESMO 2012 wyróżniają osobny schemat leczenia dla niskozróżnicowanego raka tarczycy ze względu na bardziej agresywny niż u raka zróżnicowanego przebieg. Jako zalecane pooperacyjne opcje terapeutyczne w przypadku jodoopornych raków wymieniają: teleradioterapię EBRT czy cytotoksyczną chemioterapię cisplatyną i doksorubicyną, natomiast nie wymieniają sorafenibu ani lenwatinibu jako rekomendowanych opcji terapeutycznych. Rekomendacje Jarzęb 2018 nadmieniają jednak, że terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie (m.in. inhibitory multikinaz) powinna być prowadzona w ramach badań klinicznych. Również wytyczne ATA 2015, choć zaliczają PDTC jako podtyp DTC, zaznaczają jednocześnie, że rak niskozróżnicowany nie powinien być traktowany na równi z innymi rakami zróżnicowanymi (pęcherzykowym i brodawkowatym) ze względu na gorsze rokowanie.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4321.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2019 z dnia 9 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73) oraz raportu nr OT.422.70.2019 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.