



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nexavar (sorafenib)

we wskazaniu:

niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)

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

Nr: OT.422.70.2019

Data ukończenia: 4 września 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bayer AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych niepożądanych reakcji polekowych (ang. adverse drug reaction reports)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATA	American Thyroid Association
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Odpowiedź całkowita na leczenie
DCR	Odsetek kontroli choroby
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie
DTC	Zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)
EBRT	Teleradioterapia z pól zwnętrznych (External beam radiation therapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FTC	Rak pęcherzykowy (ang. follicular thyroid cancer)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HRV	Ludzki rinowirus
HCC	Rak z komórek Hurthla tarczycy
IMRT	Radioterapia (Intensity-modulated radiotherapy)
IPe	Metoda korekcji: iterative parameter estimation
IS	Istotność statystyczna
ITT	Populacja intention-to-treat
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
LEN	Lenwatinib
MRI	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OR	Iloraz szans (ang odds ratio)
OOR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PDTC	Niskozróżnicowany rak tarczycy (ang. poorly differentiated thyroid carcinoma)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PLC	Placebo
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTC	Rak brodawkowy (ang. papillary thyroid cancer)
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością
RAI	Jod radioaktywny
RB	Względna korzyść (ang. relative benefit)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi nowotworów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RMP	Risk Management Plan
RR	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. relative risk reduction),
RPSFT	Metoda korekcji: rank preserving structural failure time
RR-DTC	Zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer)
SBRT	Teleradioterapia (Stereotactic body radiation therapy)
SOR	Sorafenib
SD	Stabilizacja choroby
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
TTP	Czas do progresji choroby
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
TSH	Hormon tyreotropowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1373)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	15
6. Analiza kliniczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.2.1. Ocena jakości badań i przeglądów włączonych do analizy oraz ograniczenia analizy	17
6.3. Wyniki.....	19
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	19
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	27
8. Konkurencyjność cenowa	28
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	29
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	30
11. Piśmiennictwo	34
12. Załączniki.....	36
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	36
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

14.08.2019 r., znak pisma: PLD.46434.4321.2019.AK

Wnioskowane technologie:

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

- Wnioskowane wskazanie:

Niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- 37 921,51 PLN – koszt netto 3 opakowań produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) po 112 tabl., 3 miesiące leczenia.
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.08.2019 r., znak PLD.46434.4321.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 14.08.2019 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: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W zleceniu MZ zawarto informację, że dotychczas u pacjenta nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131.

Nexavar był oceniany w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach dotyczących zróżnicowanego raka tarczycy i raka rdzeniastego tarczycy. We wskazaniach dotyczących raka zróżnicowanego (pęcherzykowego, brodawkowatego i oksyfilnego) lek Nexavar uzyskał **pozytywne** opinie Rady Przejrzystości oraz **pozytywne** rekomendacje Prezesa Agencji. We wskazaniu raka rdzeniastego Nexavar został negatywnie zaopiniowany zarówno przez Radę Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT. Jako uzasadnienie pozytywnych rekomendacji podano, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii sorafenibem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, natomiast porównanie pośrednie z lenwatinibem obarczone jest znaczną niepewnością. Negatywne rekomendacje uzasadniono brakiem dowodów naukowych dotyczących skuteczności terapii.

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, 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 Jarzab 2018 i ESMO 2012 wskazują na nieco odmienny sposób leczenia PDTC.

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

Problem zdrowotny

Rak niskozróżnicowany tarczycy (PDTC) jest nowotworem złośliwym zaliczanym do raków zróżnicowanych (DTC), jednak o gorszym niż DTC rokowaniu. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. 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.

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat.

Wg 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 prof. Barbara Jarzab wskazała, że rokowanie pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy jest złe, a choroba prowadzi do śmierci w ciągu kilku lat.

Technologie alternatywne

W rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej klasyfikowania niskozróżnicowanego typu raka tarczycy (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) – nierefundowane: sorafenib i lenwatinib. Rekomendacje Jarzab 2018 i ESMO 2012 wskazują na nieco odmienny sposób leczenia (refundowane: chemioterapia doksorubicyną i cisplatiną oraz teleradioterapię EBRT).

Biorąc pod uwagę powyższe oraz zapisy prawne dotyczące RDTL, jako komparator dla sorafenibu przyjęto więc stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC) oraz lenwatinib.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie randomizowane DECISION, porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy (a więc w populacji szerszej niż wnioskowana) oraz przegląd systematyczny Kawalec 2016, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy sorafenibem i lenwatynibem również w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

W badaniu RCT DECISION (mediana okresu obserwacji: 25,2 msc.) wykazano IS dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$), natomiast różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC).

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

Autorzy badania wskazali również, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT istnieje trend wskazujący na dłuższe OS w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. Trend ten jest widoczny w różnych punktach czasowych. Oszacowania z dostosowaniem uwzględniającym metodę cross-over sugerują, że rzeczywisty wpływ leczenia na przeżycie całkowite może być wyższy niż obserwowany w populacji ITT. Autorzy wskazali również, iż powyższe wyniki mają charakter eksploracyjny.

W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w przeglądzie systematycznym Kawalec 2016 wykazano, iż lenwatynib jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z sorafenibem, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych (OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami.

Ograniczeniem analizy jest przedstawienie jedynie częściowych wyników (dotyczących przeżycia bez progresji choroby) dla wnioskowanej populacji (PDTC), która stanowiła ok. 10% pacjentów włączonych do badania DECISION. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem (lenwatynibem). Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego (SOR vs LEN) również należy interpretować z ostrożnością ze względu na różnice między charakterystykami włączanych do badań populacji.

Bezpieczeństwo

W badaniu DECISION wykazano IS częściej występujące w grupie sorafenibu vs PLC: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, wstrzymanie i zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano IS różnic w częstości wystąpienia zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz płyn w jamie opłucnej. Do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniu w grupie pacjentów przyjmujących sorafenib należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania leczenia

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

Również ekspertka ankietowana przez Agencję, prof. B. Jarzab zwróciła uwagę na wyniki przeprowadzonej w 2015 roku metaanalizy obejmującej 9342 chorych leczonych sorafenibem w 20 randomizowanych badaniach klinicznych, w tym także chorych na raka tarczycy. Metaanaliza wykazała, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znamienne wyższym ryzykiem zgonu niż w grupach kontrolnych - ryzyko względne 1,75. Całkowite ryzyko zgonu wśród chorych poddanych terapii sorafenibem wynosiło 3%, a w podgrupie chorych na raka nerki i raka tarczycy $\geq 5\%$.

W ramach porównania pośredniego SOR vs LEN wykazano iż profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż lenwatynib zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Nexavar w ramach terapii ratunkowej oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii (1 cykl) jednego pacjenta wyniesie około 14,3 tys. zł w przypadku

uwzględnienia ceny leku wg zlecenia MZ oraz ok. 8,7 tys. zł wg ceny DGL. Koszt 3 miesięcy (przyjęto, że miesiąc to w przybliżeniu 30 dni) leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie odpowiednio ok. 43 tys. zł i 26,2 tys. zł.

Ponieważ lenwatynibu nie ma obecnie na rynku polskim, w celu porównania kosztów leczenia z sorafenibem, zestawiono koszty obu leków przedstawione w wytycznych NICE 2018. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie sorafenibem generuje niższe koszty niż terapia lenwatynibem (odpowiednio 51,3 tys. zł vs 61,8 tys. zł).

Do oszacowania liczebności populacji pacjentów w analizowanym wskazaniu (20 osób) wykorzystano opinię eksperta klinicznego, prof. B. Jarząb. Założono również, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez pełne 12 cykli. Oszacowany w ten sposób roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie ok. 3,4 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny ze zlecenia MZ oraz ok. 2 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL. Jest to jednak oszacowanie obarczone niepewnością ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 13.08.2019 r., znak PLD.46434.4321.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 14.08.2019 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: niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów wcześniej leczonych: operacyjnie oraz jodem-131. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar, obejmującym leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hurthla) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym¹.

Lek Nexavar był oceniany w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73), rak oksyfilny (z komórek Hurthla) (ICD-10: C73) oraz rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73). We wskazaniach dotyczących zróżnicowanego raka tarczycy (pęcherzykowego, brodawkowego i oksyfilnego) lek Nexavar uzyskał **pozytywne** opinie Rady Przejrzystości (odpowiednio opinia nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r., opinia nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r. i opinia nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 r.) oraz **pozytywne** rekomendacje Prezesa Agencji (odpowiednio opinia nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r., opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. i opinia nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r.). We wskazaniu raka rdzeniastego Nexavar został **negatywnie** zaopiniowany zarówno przez Radę Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT (odpowiednio opinia nr 182/2019 z dnia 24 czerwca 2019 r. oraz opinia nr 49/2019 z dnia 25 czerwca 2019 r.). Jako uzasadnienie pozytywnych rekomendacji podano, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność terapii sorafenibem w porównaniu do placebo w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, natomiast porównanie pośrednie z lenwatinibem obarczone jest znaczną niepewnością. Negatywne rekomendacje uzasadniono brakiem dowodów naukowych dotyczących skuteczności terapii.

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród zróżnicowanego raka tarczycy (DTC) niskozróżnicowanego raka (PDTC, poorly differentiated thyroid cancer), który ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC. W odnalezionych rekomendacjach nie ma spójności dotyczącej klasyfikowania niskozróżnicowanego typu raka tarczycy (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 Jarzab 2018 i ESMO 2012 wskazują na nieco odmienny sposób leczenia PDTC niż DTC.

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

¹ W badaniu rejestracyjnym DECISION 11,6% pacjentów z grupy sorafenibu i 7,6% pacjentów z grupy placebo stanowili pacjenci z rakiem niskozróżnicowanym. Jednocześnie w ChPL doprecyzowano, że wskazanie rejestracyjne dl leku Nexavar dotyczy raka zróżnicowanego (brodawkowego/pęcherzykowego/z komórek Hurthla).

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

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 C 73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Definicja

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

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

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

W 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC **niskozróżnicowanego raka tarczycy** (PDTC, poorly differentiated thyroid cancer). PDTC ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.

Etiologia i patogeneza

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

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

Epidemiologia

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.

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 wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub 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.

Rokowanie

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

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.

Wg 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 prof. Barbara Jarzab wskazała, że rokowanie pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy jest złe, a choroba prowadzi do śmierci w ciągu kilku lat.

Leczenie

Wśród metod leczenia raka tarczycy wyróżnia się:

- Leczenie operacyjne:
 - Raka rozpoznanego przed operacją – całkowite pozatirebkowe wycięcie tarczycy uzupełnione o wycięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, a w razie przerzutów węzłowych również wycięcie węzłów chłonnych bocznych przedziałów szyi. Aktualnie dopuszcza się odstępianie od profilaktycznej operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby i gdy nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych.
 - Raka rozpoznanego po operacji – wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (z wyjątkiem rozpoznania mikroraka). Należy precyzyjnie ustalić zakres potrzebnej operacji węzłów chłonnych;
- Leczenie jodem radioaktywnym – przez optymalnie 3 mies. od wycięcia tarczycy, również z zastosowaniem rekombinowanej tyreotropiny:
 - leczenie uzupełniające – w przypadku gdy nie występują przerzuty odległe;
 - leczenie radykalne – po operacji tyreoidektomii w przypadku występowania przerzutów odległych. W jodochwytnych przerzutach do płuc szanse na wyleczenie są duże i można uzyskać kompletną remisję po całkowitym wycięciu gruczołu;
 - leczenie paliatywne – w przypadku chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową lub z przerzutami odległymi gromadzącymi jod w stopniu niewystarczającym. W przerzutach do kości szanse na wyleczenie są znacznie mniejsze w porównaniu do przerzutów do płuc. Leczenie ma na celu zmniejszenie objętości i spowolnienie wzrostu nowotworu, a także złagodzenie objawów, np. bólu w przerzutach do kości.

Wg wytycznych klinicznych w przypadku raka niskozróżnicowanego leczenie jodem radioaktywnym nie jest tak skuteczne jak w przypadku raka zróżnicowanego.

Oprócz teleradioterapii, wśród innych metod leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatinib.

[Źródło: Raport Nexavar 2018, Berdelou 2018, Dettmer 2019, Ibrahimpasic 2019, Jarzab 2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nexavar, tabletki powlekane á 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 5909990588169
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE05 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Sorafen b
Wnioskowane wskazanie	Niskozróżnicowany rak tarczycy (ICD10: C73)
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafen bu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).</p> <p>Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną a bo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafen bu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafen bu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200 mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).</p>
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sorafen b jest inh bitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafen b hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Źródło: ChPL Nexavar

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

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

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

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

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

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

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

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii prof. Barbary Jarząb, w badaniu rejestracyjnym dla sorafenibu wykazano, że przedłuża on czas do wystąpienia progresji choroby w porównaniu do placebo u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym, zróżnicowanym (w tym niskozróżnicowanym) rakiem tarczycy. Nie wykazano natomiast wpływu sorafenibu na przedłużenie przeżycia całkowitego.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Barbara Jarząb Kierownik Endokrynologii Klinicznej w Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	"W badaniu rejestracyjnym sorafenibu (DECISION) wykazano jednoznacznie, że terapia tym lekiem wydłuża czas do progresji choroby, włączając chorych z rozpoznaniem niskozróżnicowanego raka tarczycy. Dotychczas nie udało się wykazać znamiennej statystycznie wpływu terapii sorafenibem na przeżycie całkowite."
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Prof. Barbara Jarząb wskazała, że większość chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy nie prezentuje żadnych objawów choroby. U chorych z zaawansowaną chorobą mogą wystąpić: duszność (w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej lub przerzutów do śródpiersia i płuc), zaburzenia połykania (w przypadku zlokalizowania choroby na szyi i w śródpiersiu), osłabienie, bóle kostne (przy przerzutach do kośćca) i spadek masy ciała. Prof. Jarząb zaznaczyła, że znaczny odsetek chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy zachowuje zdolność pracy zawodowej.

Wskazane przez prof. Jarząb skutki następstw analizowanej choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Barbara Jarząb Kierownik Endokrynologii Klinicznej w Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Większość chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy nie prezentuje żadnych objawów choroby. U chorych z zaawansowaną chorobą mogą wystąpić: duszność (w przypadku nieoperacyjnej wznowy miejscowej lub przerzutów do śródpiersia i płuc), zaburzenia połykania (w przypadku zlokalizowania choroby na szyi i w śródpiersiu), osłabienie, bóle kostne (przy przerzutach do kośćca) i spadek masy ciała.

Użyteczność stanów zdrowia

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

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

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania sorafenibu we wskazaniu: leczenie niskozróżnicowanego raka tarczycy (ICD-10: C73), przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.08.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione załączniku 13.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy.

Interwencja: sorafenib.

Komparator: nie ograniczono

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

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie przeprowadzone w populacji szerszej niż oceniana: randomizowane badanie kliniczne DECISION, którego wyniki opisano w publikacji Brose 2014 oraz w abstrakcie Brose 2016, stanowiącym uzupełnienie danych z tego badania w dłuższym okresie obserwacji. W badaniu DECISION porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

W badaniu DECISION przedstawiono częściowe wyniki (dotyczące przeżycia bez progresji choroby) dla subpopulacji 40 pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC).

Do analizy włączono również 1 przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy sorafenibem i lenwatynibem – Kawalec 2016 w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Nie włączano przeglądów systematycznych Thomas 2014, Shen 2014, Donato 2018 i Pitoia 2016 ze względu na brak wyszczególnionych wyników dla analizowanej subpopulacji (PDTC).

6.2.1. Ocena jakości badań i przeglądów włączonych do analizy oraz ograniczenia analizy

Przegląd systematyczny Kawalec 2016 uzyskał 14/16 punktów w skali AMSTAR. 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.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania DECISION.

Tabela 5. Charakterystyka badania DECISION

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DECISION (Brose 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy; podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> Sorafenib 400 mg dwa razy dziennie.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo dwa razy dziennie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 16,2 msc [0,03-33,2], aktualizacja analizy OS - 9 msc później.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat, • oczekiwana długość życia > 12 tygodni, • miejscowo zaawansowany/przerzutowy DTC, z co najmniej jedną mierzalną zmianą za pomocą TK lub MRI, progresja choroby w ciągu 14 miesięcy, • pacjenci nie mogli być kandydatami do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, • ECOG ≤2, • odpowiednia supresja hormonu stymulującego tarczycę TSH (< 0,5 mU/l), • odpowiednia funkcji szp ku kostnego, wątroby i nerek, • choroba odporna na leczenie radioaktywnym jodem* • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy przeszli poważną operację, otwartą biopsję lub doznali znaczącego urazu ≤ 30 dni przed randomizacją, • pacjenci z wcześniejszym lub równoczesnym nowotworem różniącym się pod względem umiejscowienia pierwotnego lub histologii od raka tarczycy ≤ 5 lat przed randomizacją, oprócz raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnokomórkowego i powierzchniowych (T_a, T_{is} lub T₁) nowotworów pęcherza, • pacjenci z ogniskiem niezróżnicowanego raka tarczycy, • obecność niegojących się ran, wrzodów, złamań kości, infekcja ≥ 2. stopnia, krwotok ≥ 3. stopnia, krwawienie ≤ 3 miesiące przed randomizacją, • występowanie lub historia skazy krwotocznej lub koagulopatii, • obecność nacieku tchawicy, oskrzeli lub przelyku ze znacznym ryzykiem krwawienia (brak leczenia miejscowego przed włączeniem do badania), • pacjenci z istotną klinicznie chorobą serca i/lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (> 150/90 mm Hg), pomimo optymalnego leczenia, • zakażenie HIV, HBV lub HCV, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • pacjenci z rozpoznaniem lub z podejrzeniem uczulenia na sorafenib lub nadwrażliwością na sorafenib lub każdy inny środek podawany w trakcie badania, • pacjenci leczeni za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej; przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), receptory VEGF; innych środków terapii celowanej; chemioterapii (wyjątek gdy chemioterapia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem); talidomidu lub jego pochodnych, • równoczesna terapia radioaktywnym jodem, chemioterapia lub terapia eksperymentalna, • stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (ziele dziurawca, deksametazon >16 mg/dobę, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital) w ciągu 7 dni od 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS co 8 tyg. wg. RECIST**, <p><u>Drugorzędowe**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP), • przeżycie całkowite (OS)**, • odsetek kontroli choroby (DCR = CR+PR+SD), • odsetek odpowiedzi obiektywnych (OOR= CR+PR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), co 4 tyg. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja lub wstrzymanie /zakończenie podawania SOR z powodu AEs, AEs, ciężkie AEs, liczba zgonów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		randomizacji <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa SOR: 207 (24 pacjentów z PDTC) Grupa PLC: 210 (16 pacjentów z PDTC)	

Skróty: DTC - zróżnicowany rak tarczycy, PDTC - niskozróżnicowany rak tarczycy, TSH - hormon tyreotropowy, VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego, TK - tomografia komputerowa, MRI - rezonans magnetyczny, HIV - ludzki wirus niedoboru odporności, HCV - wirus zapalenia wątroby typu C, HRV - ludzki rinowirus, SOR - sorafenib, PLC - placebo, TTP - czas do progresji choroby, PFS - przeżycie bez progresji choroby, OS - przeżycie całkowite, DCR - odsetek kontroli choroby, CR - odpowiedź całkowita na leczenie, PR - częściowa odpowiedź na leczenie, SD - stabilizacja choroby, OOR - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie, AEs - zdarzenia niepożądane

* oporność na terapię jodem radioaktywnym definiowano jako obecność ≥ 1 docelowych zmian nowotworowych nie wykazujących pochłaniania jodu, lub w przypadku nowotworu pochłaniającego jod jako progresję po takim leczeniu w ciągu ostatnich 16 miesięcy, lub po 2 kolejnych terapiach jodem radioaktywnym w odstępie 16 miesięcy (przy czym ostatnie leczenie musiało być zakończone przynajmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem badania; oporność stwierdzano również gdy chorzy otrzymali skumulowaną dawkę jodu radioaktywnego o aktywności $\geq 22,3$ GBq (≥ 600 mCi);

** główną analizę oceny skuteczności wykonano po okresie obserwacji o medianie 16, 2 msc, ponadto w przypadku OS ocenę wykonano ponownie po 9 msc od zakończenia okresu obserwacji;

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem (lenwatynibem);
- w badaniu klinicznym włączonym do analizy nie przedstawiono wszystkich wyników odrębnie dla populacji z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy;
- 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 cancer after radioactive iodine, grupa oceniająca (Assessment Group) zwróciła uwagę, iż istnieją obawy czy dane z prób SELECT i DECISION mogą zostać włączone do tej samej sieci porównań. Przede wszystkim wskazano na różnice między charakterystykami włączanych do badań populacji. Ponadto analiza danych PFS metodą Kaplana-Meiera, wykazała, że profil ryzyka dla grup otrzymujących placebo w badaniu SELECT i DECISION nie był porównywalny. Co więcej grupa oceniająca uznała, iż dla większości danych dotyczących przeżycia w obu badaniach nie było spełnione założenie o proporcjonalności hazardu;
- sposób zaprojektowania badania DECISION metodą grup naprzemiennych, a co za tym idzie fakt włączania pacjentów z ramienia placebo do terapii sorafenibem w przypadku wystąpienia progresji choroby wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS);
- w badaniu DECISION niskozróżnicowanego raka zdiagnozowano jedynie u 11,6% (24/207) pacjentów z grupy sorafenibu i u 7,6% (16/210) pacjentów z grupy placebo.

6.3. Wyniki

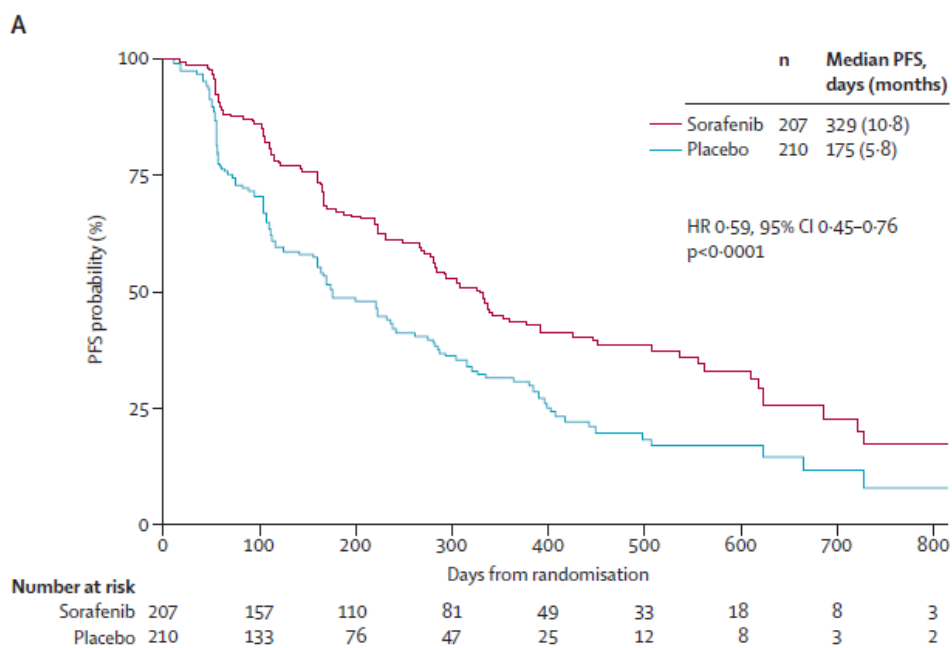
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy skuteczności z badania DECISION przedstawiono dla populacji ogólnej zróżnicowanego raka tarczycy, natomiast tam gdzie było to możliwe uzupełniono dane dla subpopulacji z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy i zaznaczono je podkreśleniem.

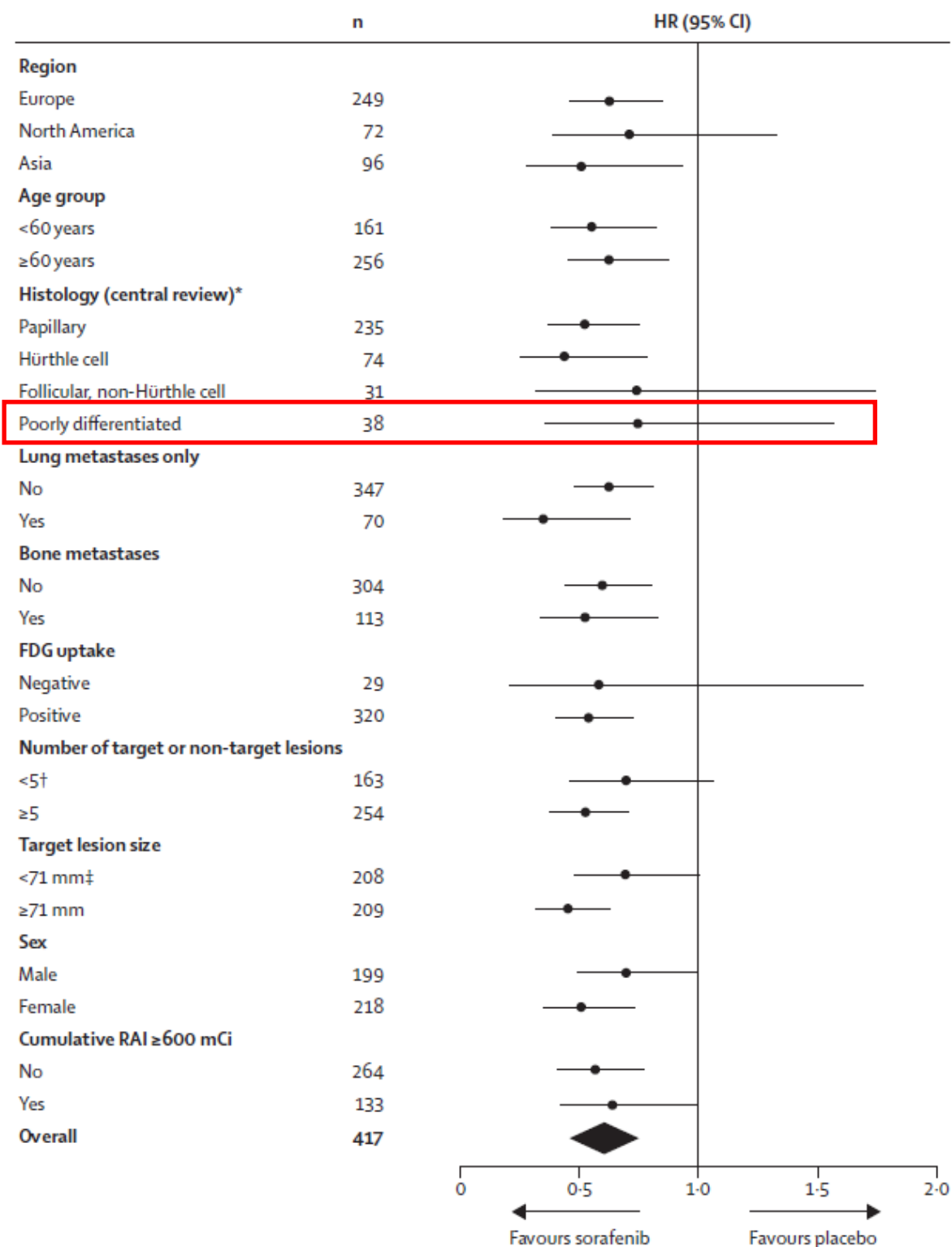
Skuteczność sorafenib vs placebo

W badaniu RCT DECISION (mediana okresu obserwacji: 25,2 msc.) wykazano IS dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy (wynik analizowanej subpopulacji na powyższym wykresie zaznaczono czerwonym prostokątem). Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) w populacji ogólnej badania był istotnie statystycznie dłuższy na korzyść sorafenibu (HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; $p < 0,0001$).

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



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności SOR vs PLC (PFS z podziałem na subpopulacje) - badanie DECISION



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

Wyniki badania DECISION zaprezentowane w publikacji Brose 2014 nie uwzględniały dojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), gdyż pierwotna analiza danych została przeprowadzona w sierpniu 2012 r. W abstrakcie Brose 2016 autorzy badania przedstawili dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia

całkowitego pacjentów w okresie obserwacji od 9 miesięcy do 36 miesięcy, wraz z analizą eksploracyjną, dostosowaną pod względem metodyki cross-over badania.

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

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

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

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

Skróty: IPE - metoda korekcji IPE (iterative parameter estimation), RPSFT - metoda korekcji (rank preserving structural failure time)

*dane nie zostały dostosowane do informacji o zmianie leczenia

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

Porównanie sorafenib vs lenwatynib

Należy wziąć pod uwagę, że przedstawione poniżej porównanie zostało przeprowadzone wśród pacjentów ze zróżnicowanymi rakami tarczycy, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana. W badaniu DECISION, w ramieniu sorafenibu uczestniczyło 24 z 207 (11,6%) pacjentów z PDTC, natomiast w badaniu SELECT do grupy stosującej lenwatynib włączono 28 z 261 (10,7%) pacjentów z PDTC.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności SOR vs LEN (przegląd Kawalec 2016)

Źródło	Metodyka	Wyniki
Kawalec 2016 Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.	Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: Ocena potencjału terapeutycznego lenwatynibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RR-DTC) Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov do maja 2016 r. Włączone badania: randomizowane badania kliniczne oceniające	Lenwatynib vs sorafenib Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> PFS – HR=0,36; 95%CI (0,22, 0,57) – lenwatynib IS skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z sorafenibem (p<0,05) OS <ul style="list-style-type: none"> okresowa analiza (interim) ze względu na brak dojrzałych danych – HR=0,78; 95%CI (0,42, 1,42) – brak IS różnic analiza danych z dłuższego okresu obserwacji z zastosowaniem modelu RPSFT (ang. rank preserving structural failure time) – HR=0,77; 95%CI (0,44, 1,35) – brak IS różnic Obiektywna ocena odpowiedzi oceniona za pomocą parametru RB – względna korzyść (ang. relative benefit) <ul style="list-style-type: none"> RB=1,72; 95%CI (0,15, 19,40) – brak IS różnicy Kontrola choroby <ul style="list-style-type: none"> RB=0,98; 95%CI (0,74, 1,31) – brak IS różnicy Bezpieczeństwo: Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii był zbliżony. <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem – OR=2,55, 95%CI (0,59, 11,57) – brak IS różnic

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu i lenwatynibu ; korzystano również z doniesień dotyczących badań w formie abstraktów</p> <p>Sposób przeprowadzenia porównania: Porównanie dostosowane, pośrednie zmodyfikowaną metodą Buchera</p> <p>Włączone badania: 2 RCT, podwójnie zaślepione, III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DECISION – leczenie pacjentów z RR-DTC sorafenibem • SELECT – leczenie pacjentów z RR-DTC lenwatynibem 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zdarzenia niepożądane – RR=1,26, 95%CI (0,32, 4,96) – brak różnic IS • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – RR=1,69, 95%CI (1,69, 9,6) – IS różnica na korzyść sorafenibu. <p>Sorafenib IS częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż lenwatynib i IS rzadziej do rozwoju nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie: biegunki, nudności, zmęczenia, osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopa), wysypki, dysfonii, zapań, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.</p> <p>Komentarz autorów przeglądu: Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT i DECISION wyniki dotyczące porównania pośredniego w zakresie PFS i OS powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla lenwatynibu względem placebo, a co za tym idzie w porównaniu z sorafenibem. Ponadto w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących lenwatynib.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność sorafenibu i lenwatynibu w leczeniu pacjentów z RR-DTC, z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż lenwatynib zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze. Problem ten wymaga jednak dalszych badań. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych bezpośrednio porównujących lenwatynib i sorafenib.</p>

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

Bezpieczeństwo:

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

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

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

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

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL są: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze /

przełom nadciśnieniowy. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

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

Tabela 15. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie
	Często	zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	limfopenia
	Często	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	jadłowstręt, hipofosfatemia
	Często	hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Często	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	obwodowa neuropatia, czuciowa zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	zastoinowa niewydolność serca*, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze
	Często	nagle zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	wyciek z nosa, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
	Często	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba, refleksowa przetyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa**, rumień, świąd
	Często	rogowiak kolczystokomórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowy
	Często	ból stawów, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	niewydolność nerek, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka
	Często	astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności, amylazy, wzrost aktywności lipazy
	Często	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

*** Zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA*

° Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

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

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

EMA

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 Komitetu ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dot. związku tych zdarzeń ze stosowaniem sorafenibu.

ADRR

W dniu 03.09.2019 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR (European database of suspected adverse drug reaction reports). Odnaleziono informację o 10532 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do końca sierpnia 2019 r. dla produktu leczniczego Nexavar. Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 71% i 22,8% zgłoszeń². 47,8% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3348), reakcji z grupy *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy* (2909) oraz zaburzeń żołądka i jelit (2875).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

FDA

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

² Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)

związanego z ich stosowaniem (ang. drug-induced liver injury, DILI)³. Sorafenib został oznaczony jako *Most-DILI-concern drug*, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności.

Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar w następującym zakresie:

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

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

WHO

W dniu 03.09.2019 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie VigiAccess. Odnaleziono informację o 25 743 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Nexavar. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9844), w tym głównie biegunka (4115) i mdłości (1719), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9662), w tym przede wszystkim zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp (3144) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8113), w ramach których najczęściej zgłaszano zmęczenie (2042), osłabienie (1480) oraz zgony (1213).

³ 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>

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: niskozróżnicowany rak 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. Jednocześnie w badaniu rejestracyjnym DECISION 11,6% pacjentów z grupy sorafenibu i 7,6% pacjentów z grupy placebo stanowili pacjenci z rakiem niskozróżnicowanym. Należy przy tym pamiętać, że niskozróżnicowany rak tarczycy został wyodrębniony z DTC jako osoba jednostka chorobowa w 2004 r. Wg ekspertki ankietowanej przez Agencję, prof. Barbary Jarzab, *"sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność w leczeniu raka tarczycy, w głównej mierze prowadząc do stabilizacji choroby"*. Natomiast ekspertka wskazuje również, iż *"opublikowana w 2015 roku metaanaliza, do której włączono 9342 chorych leczonych sorafenibem w 20 randomizowanych badaniach klinicznych, w tym także chorych na raka tarczycy, wykazała, że stosowanie sorafenibu wiąże się ze znacząco wyższym ryzykiem zgonu niż w grupach kontrolnych⁴ - ryzyko względne 1,75. Całkowite ryzyko zgonu wśród chorych poddanych terapii sorafenibem wynosiło 3%, a w podgrupie chorych na raka nerki i raka tarczycy ≥ 5%."*

⁴ jako grupy kontrolne w badaniach stosowano: placebo, erlotynib, chemioterapia (kapecytabina, doksorubicyna, karboplatyna, gemcytabina, paklitaksel, FOLFOX6), temsirolimus, sunitynib, aksytynib, brywanib, tywozanib, dowitynib

8. Konkurencyjność cenowa

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

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

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

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

Tabela 8. Dane kosztowe terapii lekiem Nexavar (sorafenib)

Dane kosztowe	Nexavar (sorafenib) [PLN]	
	Wg zlecenia MZ	Dane DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.
Cena 1 opakowania leku brutto	14 334,33	8 738,77
Koszt 1 mg brutto	0,64	0,39
Koszt 3 cykli (3 miesięcy*) terapii brutto	43 002,99	26 235,75

*Przyjęto, że miesiąc miesiąc ma w przybliżeniu 30 dni (365,25/12)

Porównanie kosztowe sorafenibu i lenwatynibu zaczerpnięto z raportu NICE 2018, w których porównano leki Nexavar i Lenvima wg brytyjskich cen z 2018 roku. Ceny te przeliczono na PLN wg kursu NBP z dnia 3.09.2019. Przyjęto przy tym następujące założenia:

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

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

Tabela 9. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Nexavar oraz Lenvima/1 pacjenta

Dane kosztowe*	Nexavar (sorafenib)	Lenvima (lenwatynib)
Cena opak./cykl (PLN)	17 104,18	20 616,50
Koszt dzienny terapii (PLN)	610,86	687,22
Koszt 3 cykli terapii (PLN)	51 312,55	61 849,49

*ceny przeliczone na PLN wg. kursu GBP z dnia 3.09.2019r – 4,782 PLN, zgodnie z informacją podaną na stronie NBP – <http://www.nbp.pl>

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

Do oszacowanie rocznej populacji docelowej wykorzystano opinię prof. B. Jarząb, która prognozuje iż populacja we wskazaniu raka niskozróżnicowanego tarczycy wyniesie około 20 osób rocznie. Założono również, że leczenie sorafenibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku).

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku wg ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL (za styczeń-kwiecień 2019) oraz wg zlecenia MZ.

Oszacowany koszt 3 cykli terapii populacji docelowej wnioskowanym lekiem z perspektywy płatnika publicznego może wynieść ok. 524 tys. zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komunikatu DGL oraz ok. 860 tys. zł przy uwzględnieniu ceny wg zlecenia MZ. Natomiast roczny koszt terapii wyniesie ok. 2,1 mln zł lub 3,4 mln zł w zależności od przyjęcia ceny wg DGL lub wg zlecenia MZ. Są to jednak oszacowania obarczone niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Nexavar w ramach RDTL

Dane kosztowe	Koszt Nexavar (sorafenib)	
	wg zlecenia MZ	wg DGL
Wariant		
Cena 1 opakowania leku [PLN]	14 334	8 739
Koszt 3 cykli terapii/1 pacjenta [PLN]	43 003	26 236
Populacja docelowa	20	
Koszt 3 cykli terapii brutto populacji docelowej [PLN]	860 060	524 326
Koszt 12 cykli populacji docelowej [PLN]	3 440 239	2 097 305

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

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

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych;
- 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 30.08.2019 r. W niniejszym opracowaniu przedstawiono 6 opracowań dotyczących zaleceń klinicznych z zakresu leczenia raka tarczycy, w tym niskozróżnicowanego raka tarczycy (polskie: Jarząb 2018, PTOK 2013 oraz zagraniczne: NCCN 2019, NCI 2018, ATA 2015, ESMO 2012). Ponadto, uwzględniono rekomendacje brytyjskie NICE 2018 dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatynibu w terapii raka tarczycy.

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: lenwatynibu i sorafenibu. Lenwatynib 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. Wg 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 Jarząb 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 lenwatynibu jako rekomendowanych opcji terapeutycznych. Rekomendacje Jarząb 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.

Biorąc pod uwagę powyższe, jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii w niniejszym raporcie rozważano chemioterapię doksorubicyną i cisplatyną oraz teleradioterapię EBRT. Obie te terapie są obecnie refundowane przez NFZ, zatem w świetle przepisów o RDTL nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji. Z tego względu w ramach niniejszej analizy jako komparator dla sorafenibu przyjęto stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC). Ponieważ niektóre wytyczne oraz ekspertka ankietowana przez Agencję zaliczają raka niskozróżnicowanego do raków zróżnicowanych, jako komparator dla sorafenibu uwzględniono również lenwatynib (nierefundowany w Polsce).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje dot. leczenia raka tarczycy		
<p>Jarząb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych*</p> <p>Konfl kt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Leczenie raka <u>niskoźródnicowanego</u> i niezródnicowanego (anaplastycznego) tarczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik badania histopatologicznego musi zawierać informację, czy w utkaniu tych guzów widoczne są pozostałości źródnicowanego raka tarczycy; W leczeniu chemicznym stosuje się monoterapię doksorubicyną lub schematy wielolekowe, nie udowodniono jednak wyższej skuteczności tych ostatnich. Jednoczesne stosowanie radio i chemioterapii nadal ma status terapii doświadczalnej [G1; +++]; Nowe schematy chemioterapii i terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie powinny być prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych [G1; PolCon]; <p>Wytyczne wymieniają terapię sorafenibem oraz lenwatynbem [G1; +++], ale w przypadku leczenia źródnicowanych raków tarczycy.</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślili, że różnicowanie chłoniaków z <u>niskoźródnicowanymi</u> rakami i rakami rdzeniastymi tarczycy wymaga przeprowadzenia badań immunohistochemicznych. Dodatkowo w rakach niskoźródnicowanym i niezródnicowanym (anaplastycznym) wskazana jest elektywna limfadenektomia [G1; +++]</p> <p>Wytyczne wskazują, iż terapie powinny być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych [G1; PolCon 62/62]</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta;</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>+++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji;</i></p> <p><i>++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</i></p> <p><i>+ Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych;</i></p> <p><i>PolCon - Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podano liczbę ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013 (Polska)</p> <p>Konfl kt interesów: brak informacji</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>W rakach <u>niskoźródnicowanym</u> i niezródnicowanych wskazana jest elektywna limfadenektomia (niemniej zwykle zaawansowanie choroby jednoznacznie wskazuje na zajęcie węzłów, a na zakres operacji wpływa resekcyjność przerzutów). Po leczeniu operacyjnym należy rozważyć możliwość podjęcia radykalnej radioterapii (RTH), która jest również postępowaniem w razie często występującego nawrotu miejscowego. Brak możliwości resekcji wymaga rozważenia RTH lub leczenia systemowego w ramach badań klinicznych.</p> <p>W rakach rdzeniastych, <u>niskoźródnicowanych</u> i anaplastycznych jest wskazane jedynie stosowanie substytucyjnych dawek L-tyroksyny.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów</i></p>
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p> <p>Konfl kt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>W wytycznych nie wyróżniono zaleceń dla raka <u>niskoźródnicowanego</u>. Niskie źródnicowanie raka brodawkowego (źródnicowanego) wskazano jedynie jako wskazanie do totalnej tyroidektomii.</p> <p>U pacjentów z <u>niskoźródnicowanym</u> rakiem tarczycy rekomendowany jest również udział w badaniach klinicznych i terapia paliatywna. Z powodu niskiej jodochwytności u pacjentów z rakami <u>niskoźródnicowanymi</u> i anaplastycznymi leczenie jodem radioaktywnym nie jest tak skuteczne jak u pacjentów z DTC.</p> <p>W leczeniu nieresekcyjnego raka źródnicowanego, po leczeniu radioaktywnym jodem, zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku choroby objawowej rozważenie lenwatynibu (preferowany) i sorafenibu (decyzja o zastosowaniu lenwatynibu lub sorafenibu powinna być

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p>podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, stanu chorego oraz chorób towarzyszących);</p> <ul style="list-style-type: none"> rozważenie resekcji przerzutów odległych, a także radioterapii (EBRT, SBRT lub IMRT), aktywna obserwacja w przypadku braku przerzutów do mózgu i przy łagodnym przebiegu choroby. <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</i> <i>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej.</i> <i>1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i> <i>2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, jednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i> <i>2B - zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje niejednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i> <i>3 - zalecenia oparte o dowody niskiego poziomu, nie ma zgody ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</i> <i>Źródło finansowania: NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego.</i></p>
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: brak informacji.</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Wg wytycznych rak <u>niskoźróźnicowany</u> jest odmianą raka zróżnicowanego o bardziej agresywnym przebiegu oraz gorszym rokowaniu i powinien być leczony w ten sam sposób, co rak zróżnicowany tarczycy.</p> <p>Standardowe opcje leczenia przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapię celowaną: sorafenib lub lenwatynib (poziom dowodów 1i); Leczenie operacyjne: resekcja przerzutów; Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT) <p>Standardowe opcje leczenia nawrotowego raka tarczycy obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie operacyjne z lub bez terapii jodem radioaktywnym; Terapię celowaną: sorafenib lub lenwatynib u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym (poziom dowodów 1i); Radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT) Chemioterapię. <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>1i - badania RCT podwójnie zaślepione</i> <i>1ii - badania RCT, niezaślepione</i> <i>2i - nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne</i> <i>3i - serie przypadków oparte na większej populacji</i> <i>3ii - opisy przypadków</i> <i>3iii - pojedyncze przypadki</i> <i>Źródło finansowania: publiczne, United States Congress.</i></p>
<p>ATA 2015 (USA) Konflikt interesów: Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Wg wytycznych rak <u>niskoźróźnicowany</u> powinien być traktowany jako osobny podtyp raka zróżnicowanego tarczycy ze względu na gorsze, niż w przypadku raków pęcherzykowego i brodawkowatego, rokowanie (5-letnie przeżycie - 72%, 10-letnie - 46%). Nie jest jednak potwierdzone, czy odsetek słabo zróżnicowanych obszarów raka w obrębie guza nowotworowego bezpośrednio koreluje z rokowaniem.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić histopatologicznie czy nowotwór związany jest z gorszym rokowaniem [silna rekomendacja, niskiej jakości dowody].</p> <p>Cytotoksyczna chemioterapia powinna być rozważona u pacjentów opornych na leczenie RAI z przerzutowym rakiem o gwałtownym przebiegu [słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody], i może wykazywać korzyść u pacjentów nieodpowiadających na leczenie inhibitorami kinazy, a także u pacjentów z <u>niskoźróźnicowanymi</u> rakami tarczycy.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silna rekomendacja - korzyści przewyższają szkodliwość terapii;</i> <i>Słaba rekomendacja - korzyści równoważą szkodliwość terapii;</i> <i>Brak rekomendacji - korzyści i potencjalna szkodliwość nie są poznane.</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i> <i>Wysoka jakość dowodów, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p><i>się bezpośrednio do treści rekomendacji;</i></p> <p><i>Umiarkowana jakość dowodów uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</i></p> <p><i>Niska jakość dowodów, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych;</i></p>
<p>ESMO 2012 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: wszyscy autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>W 2004 roku został wprowadzony przez WHO, jako osobny podtyp raka tarczycy, <u>niskozróżnicowany</u> rak tarczycy, o rokowaniu pośrednim pomiędzy rakiem zróżnicowanym, a niezróżnicowanym. Przebieg niskozróżnicowanego raka jest przeważnie agresywny.</p> <p>Leczenie polega na przeprowadzeniu całkowitej tyroidektomii, po czym należy wdrożyć leczenie supresyjne lewotyroksyną. Większość badań potwierdza słabą odpowiedź pacjentów z niskozróżnicowanym rakiem na leczenie RAI. U pacjentów z nieoperacyjną chorobą korzystne może być zastosowanie teleradioterapii EBRT.</p> <p>Podanie chemioterapii, zarówno jako monoterapii, jak i leczenia skojarzonego, takiego jak cisplatyna i doksorubicyna, może powodować jedynie częściowe odpowiedzi.</p> <p><i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów dla powyższych rekomendacji</i></p>
Rekomendacje dla technologii medycznej		
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatinibu w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Sorafenib i lenwatinib są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej; • przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na modyfikację dawkowania). <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lenwatinib i sorafenib stanowią obecnie jedyne opcje leczenia progresywnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy dla pacjentów po przebytej operacji i terapii jodem radioaktywnym. Dla chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenwatinibu, BSC stanowi jedyną formę terapii.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność sorafenibu (SOR) względem lenwatinibu (LEN). Wyniki badań klinicznych SOR vs placebo oraz LEN vs placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatinibem. Wskazuje się, iż uzyskanie odpowiedzi przekłada się na poprawę objawów, co wpływa na jakość życia pacjenta. Zarówno dla SOR i LEN raportowano poprawę w zakresie oceny przeżycia całkowitego względem placebo, jednocześnie wyniki obciążone są dużą niepewnością.</p> <p>Oszacowana wartość współczynnika kosztów-efektywności przekracza przyjmowany standardowo przez NICE próg 30 000 funtów/QALY. Ponadto, analiza kosztów-efektywności nie uwzględnia bezpośrednich korzyści dla pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, tj. poprawy w zakresie nasilenia objawów.</p> <p><i>Źródło finansowania: publiczne, Department of Health and Social Care.</i></p>

Skróty: EBRT - teleradioterapia z pól zewnętrznych (External beam radiation therapy), SBRT - teleradioterapia (Stereotactic body radiation therapy), IMRT - teleradioterapia (Intensity-modulated radiotherapy),

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Brose 2014 Marcia S Brose et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
- Brose 2016 Brose M, Jarzab B, Elisei R., Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses, *Annals of Oncology* 27(Supplement 6): vi328–vi350, 2016
- Pitoia 2016 Fabián Pitoia Fernando Jerkovich. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 1119–1131
- Donato 2018 Donato S, Santos R et. Al, Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas, *International Journal of Endocrine Oncology*, 2018, 5(1).
- Thomas 2014 Ligy Thomas et al. Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review. *The Oncologist* 2014;19:251–258 www.TheOncologist.com
- Kawalec 2016 Kawalec, P., Malinowska-Lipień, I., Brzostek, T., & Kózka, M. (2016). Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16(12), 1303–1309
- Shen 2014 Chen-Tian Shen, Zhong-Ling Qiu, Quan-Yong Luo. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer* (2014) 21, 253–261. DOI: 10.1530/ERC-13-0438

Rekomendacje kliniczne

- ATA 2016 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- ESMO 2012 F. Pacini et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012 doi:10.1093/annonc/mds230
- Jarzab 2018 Jarzab B, Dedecjus M, Stowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34-74.
- NCCN 2018 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2018 — November, 2018. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 6.12.2018 r.]
- NCI 2018 PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 30.11.2018. Available at: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>. Accessed [dostęp 7.12.2018 r.]
- NICE 2018 Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] Published date: 08 August 2018
- PTOK 2013 Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Redakcja: Krzysztof Herman, Michał Jarzab

Pozostałe publikacje

- AOTM-OT-4351-41/2014 Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym
- Berdelou 2018 Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, *Endocrine-Related Cancer* (2018) 25, R209–R223
- ChPL Lenvima Charakterystyka Produktu leczniczego Lenvima
- ChPL Nexavar Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar
- Fordham 2015 Fordham B, Kerr C, Freitas H, et al., Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, *Patient Preference Adherence*. 2015; 9: 1561–1572.
- Dettmer 2019 M. S. Dettmer, A. Schmitt, P. Komminoth, A. Perren. Poorly differentiated thyroid carcinoma. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0600-9>.
- Ibrahimovic 2019 Tihana Ibrahimovic et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: Current status and future prospects. DOI: 10.1089/thy.2018.0509

Klimowicz 2016	Aleksandra Klimowicz. Rozprawa doktorska "Rekombinowana ludzka tyreotropina w diagnostyce i terapii zróżnicowanego raka tarczycy". Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2016
NICE 2017	Multiple Technology Appraisal Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059] Committee papers
Raport Nexavar 2018	Raport AOTMiT nr: OT.422.47.2018 "Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)
Raport Nexavar 2019	Raport AOTMiT nr OT.422.26.2019 (Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73)

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 28.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search sorafenib[Title/Abstract]	6907
2	Search nexavar[Title/Abstract]	156
3	Search (#1 or #2)	6989
4	Search "thyroid [Title/Abstract]	173351
5	Search cancer[Title/Abstract]	1517399
6	Search carcinoma[MeSH Terms]	599976
7	Search (#5 or #6)	3558999
8	Search differentiated[Title/Abstract]	2991667
9	Search (poor or poorly)[Title/Abstract]	182642
10	Search (#8 and #9)	14745
11	Search (#3 and #4 and #7 and #10)	39

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 28.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sorafenib.ab,kw,ti.	13576
2	exp sorafenib/	25357
3	nexavar.ab,kw,ti.	294
4	1 or 2 or 3	26141
5	"poorly differentiated".ab,kw,ti.	9786
6	thyroid.ab,kw,ti.	200999
7	cancer.ab,kw,ti.	2131976
8	carcinoma.ab,kw,ti.	724517
9	exp carcinoma/	1024730
10	7 or 8 or 9	1324730
11	4 and 5 and 6 and 10	73

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 28.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sorafenib or nexavar	1129
2	"poorly differentiated"	556
3	thyroid	5578
4	carcinoma or cancer	139592
5	#1 and #2 and #3 and #4	13

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem

