



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Nexavar (sorafenib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie pacjentów z postępującym,  
miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami,  
zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/  
oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy,  
opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.68.2019

Data ukończenia: 14 lutego 2020

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna, fosfataza zasadowa (ang. Alkaline Phosphatase)
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine Transaminase)
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka medyczna (ang. Best Supportive Care)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. Complete Response)
<b>CT</b>	Tomografia komputerowa (ang. Computed Tomography)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DCR</b>	Kontrola choroby (ang. Disease Control Rate)
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. Defined Daily Dose)
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration Of Response)
<b>DTC</b>	Zróżnicowany rak tarczycy (ang. Differentiated Thyroid Cancer)
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	The European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FTC</b>	Pęcherzykowy rak tarczycy (ang. Follicular Thyroid Cancer)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>HTC</b>	Rak tarczycy z komórek Hürthle'a (ang. Hürthle Cell Thyroid Cancer)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. Incremental Cost Utility Ratio)
<b>IPE</b>	ang. Iterative Parameter Estimation
<b>IQR</b>	Odstęp międzykwartylowy (ang. Interquartile Range)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. Mean Difference)
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>Nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. Number Needed to Harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed to Treat)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. Number Needed to Treat)
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>ORR</b>	Odpowiedź obiektywna (ang. Objective Response Rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. Progressive Disease)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free Survival)
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PLT</b>	Płytki krwi
<b>PMS</b>	Model przeżycia podzielonego (ang. Partitioned Model Survival)
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. Partial Response)
<b>PTC</b>	Brodawkowaty rak tarczycy (ang. Papillary Thyroid Cancer)
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RPSFT</b>	ang. Rank Preserving Structural Failure Time
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>RTG</b>	Badanie rentgenowskie
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOR</b>	Sorafenib
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor)
<b>ToT</b>	Krzywa czasu trwania terapii (ang. Time on Therapy)

<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia (ang. Time to Treatment Discontinuation).
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analog Scale)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji .....	50
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	62
5.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>64</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	69
6.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>80</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>82</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>83</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>87</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.12.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1345.13.2019.KK

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 12 640,50 PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG

51368 Leverkusen

Niemcy

---

Wnioskodawca

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.12.2019 r., znak PLR.4600.1345.13.2019.KK (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.01.2020 r., znak: OT.4331.68.2019.AKJ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.01.2020 r. (pismem z dnia 31.01.2020 r.).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza Problemu Decyzyjnego, ██████████, Kraków 2019;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na budżet płatnika, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza racjonalizacyjna, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna – aktualizacja wyników, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2020;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na budżet płatnika – aktualizacja wyników, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2020;
  - Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza racjonalizacyjna, ██████████, Wersja 1.1, Kraków 2020;
  - Odpowiedź na pismo AOTMiT znak: OT.4331.68.2019.AKJ.2, ██████████, Warszawa, styczeń 2019.
- Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nexavar, tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169
<b>Kod ATC</b>	L01XE05 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	Sorafen b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu 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.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sorafen b jest inhibitorem 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. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Źródło: ChPL Nexavar

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19 lipca 2006 r. (EMA) 25 kwietnia 2014 r. – rejestracja we wskazaniu <i>zróżnicowany rak tarczycy</i> 18 listopada 2019 r. – ostatnia aktualizacja ChPL
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rak wątrobowokomórkowy</li> <li>Rak nerkowokomórkowy</li> </ul> <p>Nexavar jest wskazany 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zróżnicowany rak tarczycy</li> </ul> <p>Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p>

Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Nexavar

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2013 r. Agencja oceniała możliwość usunięcia sorafenibu z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej – zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes uznali za niezasadne usunięcie sorafenibu stosowanego we wskazaniu obejmującym zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.

Produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) podlegał ocenie Agencji w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu w 2015 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne ze względu na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii.

Następnie w latach 2018-2019 lek Nexavar podlegał trzykrotnie ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach obejmujących leczenie: raka brodawkowego, raka pęcherzykowego, rak oksyfilnego (z komórek Hürthle’a). Wszystkie opinie Rady Przejrzystości i Agencji były pozytywne.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Nexavar

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
Opinia nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. AOTMiT Opinia Rady Przejrzystości nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 r.	Nexavar (sorafenib), 200 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) (ICD-10: C73)	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka oksyfilnego (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie. (...) Większość uwzględnionych wyników w odnalezionych badaniach odnosiło się do zróżnicowanego raka tarczycy, który stanowi szersze wskazanie od wnioskowanego. Dowody naukowe wskazują na skuteczność sorafenibu we wskazaniu: zróżnicowany rak tarczycy, w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. progression free survival) oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast wyniki odnoszące się do OS (przeżycie całkowite, ang. overall survival) nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto w badaniu DECISION różnica PFS między grupą stosującą sorafenib, a grupą z podawanym placebo była istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z rakiem oksyfilnym tarczycy. Dane odnoszące się do zawężonego wnioskiem wskazania, nie umożliwiają wyciągnięcia jednoznacznego wniosku o skuteczności terapii sorafenibem względem lenwatinibu. Ponadto porównanie pośrednie sorafenibu z lenwatinibem charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Opinia RP:</u> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta, którego nieskutecznie leczono chirurgicznie oraz jodem-131.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) U pacjenta, którego dotyczy wniosek, nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131. W takich przypadkach rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie sorafenibu lub lenwatinibu, które nie są obecnie finansowane w Polsce. Niekontrolowana progresja raka z komórek Hurthla opornego na leczenie jodem prowadzi do uogólnienia choroby i w konsekwencji do śmierci. (...) W badaniu z randomizacją DECISION (...) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.). Analiza podgrup nie wykazała by skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych na raka z komórek Hurthla była mniejsza niż wśród ogółu chorych leczonych w tym badaniu. Wykazano istotne statystycznie różnice</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia. Jednocześnie, nie wykazano zysku w zakresie przeżyć całkowitych. Inne zidentyfikowane badania dotyczące omawianego zagadnienia były jednoramienne lub miały charakter obserwacyjny. (...) Stosowanie sorafenibu wiąże się z istotną klinicznie toksycznością. (...)</p> <p>Populacja docelowa w analizowanym wskazaniu wyniesie około 10 pacjentów rocznie. Oszacowany w ten sposób koszt dla płatnika publicznego wyniesie ok. 1,7 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny ze zlecenia Ministra Zdrowia oraz ok. 1 mln zł w przypadku uwzględnienia ceny wg komun katu DGL.</p> <p>Oszacowania te obarczone są dużą niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych na raka tarczycy z komórek Hurthla opornych na leczenie jodem radioaktywnym.</p>
<p><b>Opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. AOTMiT</b> <b>Opinia Rady Przejrzystości nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r.</b></p>	<p>Nexavar (sorafenib), 200 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73)</p>	<p><b>Opinia AOTMiT:</b> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka pęcherzykowego tarczycy (ICD10: C73) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie. (...) jedynie niewieki odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach dotyczył zawężonego we wniosku wskazania. Większość wyników odnosiło się do zróżnicowanego raka tarczycy, który stanowi szersze wskazanie od wnioskowanego. Powyższe dowody naukowe wskazują na skuteczność sorafenibu we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia PFS oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast wyniki odnoszące się do OS nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto wyniki odnoszące się do zawężonego wnioskiem wskazania, nie umożliwiają wyciągnięcia wniosku o skuteczności terapii. Porównanie pośrednie sorafenibu z lenwatinibem charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami, zatem wnioski wyciągnięte na jego podstawie są obarczone znaczną niepewnością.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><b>Opinia RP:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) pod warunkiem zastosowania ceny sorafenibu nie wyższej niż w programach lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> (...) Wniosek dotyczy pacjenta, u którego nieskuteczne było leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem-131. (...) W badaniu z randomizacją DECISION (...) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.). Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była jednak istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy, co można, w części, przypisać małej liczebności tej podgrupy. Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia. Jednocześnie, nie wykazano zysku w zakresie przeżyć całkowitych. (...) Stosowanie sorafenibu wiąże się z istotną klinicznie toksycznością.</p> <p>Populacja docelowa w analizowanym wskazaniu wyniesie od 10 do 70 pacjentów rocznie. Do obliczeń przyjęto średnią z tych szacunków (35 osób). Roczny koszt terapii wyniesie ok. 11 mln zł lub 18 mln zł w zależności od przyjęcia ceny wg DGL lub Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Oszacowania te obarczone są dużą niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych na raka pęcherzykowego tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym.</p>
<p><b>Opinia nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. AOTMiT</b> <b>Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r.</b></p>	<p>Nexavar (sorafenib), 200 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73)</p>	<p><b>Opinia AOTMiT:</b> AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka pęcherzykowego tarczycy (ICD10: C73) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie. (...) jedynie niewieki odsetek pacjentów w uwzględnionych badaniach dotyczył zawężonego we wniosku wskazania. Większość wyników odnosiło się do zróżnicowanego raka tarczycy, który stanowi szersze wskazanie od wnioskowanego. Powyższe dowody naukowe wskazują na skuteczność sorafenibu</p>



Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>we wskazaniu zróżnicowany rak tarczycy w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia PFS oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, natomiast wyniki odnoszące się do OS nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto wyniki odnoszące się do zawężonego wnioskiem wskazania, nie umożliwiają wyciągnięcia wniosku o skuteczności terapii. Porównanie pośrednie sorafenibu z lenwatinibem charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami, zatem wnioski wyciągnięte na jego podstawie są obciążone znaczną niepewnością.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Opinia RP:</u> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy wyłącznie w przypadku oporności na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Odnalezione dowody naukowe wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (10.8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76); p&lt;0,0001) wśród pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym stosujących sorafenib w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia.</p> <p>Publikacja Brose 2016, stanowiąca aktualizację wyników badania DECISION (Brose 2014), wskazała, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT istnieje trend wskazujący na dłuższe przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. Trend ten jest widoczny w różnych punktach czasowych (okres obserwacji do 9 do 36 miesięcy). (...)</p> <p>W przeglądzie Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znaczną toksycznością.</p> <p>Przyjmując liczebność populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy (ICD-10: C73), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (sorafenib) w ramach RDTL na podstawie opinii eksperta klinicznego – 100 pacjentów oraz zakładając, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 cykle, oszacowany koszt płatnika publicznego wyniesie ok. ok. ██████████. Jest to jednak oszacowanie obciążone pewną niepewnością ze względu na brak danych populacyjnych. (...)</p>
<p><b>Rekomendacja nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</b></p>	<p>Nexavar (sorafenib), 200 mg, 112 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz uwzględniając wyniki oceny technologii medycznej, które 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, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją leku Nexavar.</p> <p>Za negatywną rekomendacją przemawia również wysoka niepewność oszacowań populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika, oparta wyłącznie na przypadkach nowych zachorowań, bez odniesienia się do aktualnej chorobowości zróżnicowanego raka tarczycy. Zaplanowanie realizacji świadczenia w oparciu o niedoszacowaną prognozę wpływa na ograniczenie równej dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy mogli by kwalifikować się do leczenia.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), we wskazaniu leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek Nexavar (sorafenib) należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i z mieszanym powodzeniem stosowany jest w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym oraz zaawansowanym raku nerki. Próbuje się go też stosować w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy, ale 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 przekonywującej 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).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 185/2013 Prezesa AOTM z dn. 30 grudnia 2013 r.</b></p>	<p>Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji przychylił się do rekomendacji RP i <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; C73, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do (...), a także do zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<b>Stanowisko RP nr 273/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b>	podanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8; <b>C73</b> , rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej	<p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim niezakończone badanie <i>DECISION</i>. Wstępne wyniki, przedstawione w 2013 roku, potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy w przypadkach, gdy leczenie jodem radioaktywnym nie przynosiło korzyści. Spowodowały one, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p> <p><u>Stanowisko:</u> RP uznaje <b>za niezasadne usunięcie świadczenia</b> obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C16.1; C48.8 i C73, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do (...) zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Zastosowanie sorafenibu w leczeniu raka tarczycy wspierają dowody kliniczne umiarkowanej jakości, w tym przede wszystkim nieopublikowane wyniki badania <i>DECISION</i>, przedstawione w 2013 roku, które potwierdziły aktywność sorafenibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Zachęcające wyniki tego badania spowodowały, że sorafenib uzyskał rejestrację FDA do leczenia zróżnicowanego raka tarczycy.</p>

QALY – ang. quality-adjusted life year, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	12 640,50 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1078.0 Sorafenib”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Program lekowy zaproponowany przez wnioskodawcę dotyczy wskazania postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany (brodawkowy/pęcherzykowy/oksyfilny - z komórek Hürthle'a) rak tarczycy. Nazwa programu lekowego będącego przedmiotem Agencji w 2015 r. wskazywała jedynie na zaawansowanego raka tarczycy, niemniej kryteria kwalifikacji do programu precyzowały, iż lek będzie stosowany w zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, tj. wskazaniem tożsamym z ocenianym obecnie. [redacted]

Istniejące różnice zostały omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</b>	[Redacted]
<b>Monitorowanie programu</b>	[Redacted]

RECIST – (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours); ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; AlAT – aminotransferaza alaninowa

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane obejmuje postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego (brodawkowego/pęcherzykowego/z komórek Hürthle'a) raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym i jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Nexavar.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Nexavar, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w art. 14 ust. 1 ustawy o refundacyjnej.

Produkt leczniczy Nexavar jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych:

- B3 – „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”
- B5 – „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”
- B10 – „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Lek Nexavar jest wydawany pacjentom zakwalifikowanym do tych programów lekowych bezpłatnie.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie leku Nexavar do istniejącej grupy limitowej – 1078.0, Sorafenib, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.



## Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### 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 Hürthle'a (HCC, Hürthle cell carcinoma); wiele publikacji zalicza HCC jako jeden z rodzajów raka pęcherzykowego, jednak autorzy nowej klasyfikacji WHO uznali dowody, że gruczolaki i raki oksyfilne (synonimy: onkocytarne, Hurthle cell) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC,
  - 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 nieziarniczego.

### Etiologia i patogenez

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.

Nowotwór z komórek Hürthle'a (HCC) występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

### Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczolów 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.

Według danych zamieszczonych na stronie orphan.net zróżnicowany rak tarczycy (DTC) jest najczęstszym nowotworem tarczycy. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wynosi 1/10 000 mieszkańców. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem. Taki stan występuje niezwykle rzadko i dotyczy 4-5 osób/mln populacji (około 250 osób rocznie we Francji).

### 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). Częstsze w przypadku nowotworów z komórek Hürthle'a w porównaniu z FTC są przerzuty do węzłów chłonnych.

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

### Rokowanie

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy (DTC) jest lepsze u młodszych chorych.

Wzrost raków zróżnicowanych 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.

### Leczenie

Wśród metod leczenia zróżnicowanego 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.

Oprócz teleradioterapii, wśród innych metod leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatinib stosuje się w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki takiej terapii są obiecujące w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, ale jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi i w efekcie daje stabilizację choroby, a nie prowadzi do wyleczenia (nie niszczy guza). Trwają badania nad innymi lekami z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych.

[Źródło: Raport Nexavar 2018, Berdelou 2018, Menon 2018, Klimowicz 2016, Jarzab 2018]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W niniejszym opracowaniu wykorzystano dane NFZ za lata 2014 – I połowa 2019, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C73 rak tarczycy oraz z rakiem tarczycy, u których zrefundowano badanie kwalifikacyjne i leczenie jodem radioaktywnym.

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem C73 oraz liczbę pacjentów kwalifikowanych i leczonych z zastosowaniem jodoterapii.

**Tabela 6 Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rak tarczycy oraz pacjentów z rakiem tarczycy leczonych z zastosowaniem jodoterapii według danych NFZ**

Rozpoznanie*	2014	2015	2016	2017	2018	I połowa 2019
C73 – rak tarczycy	4358	4522	4397	3984	3760	1982
C73 – rak tarczycy z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.07.01.0000033 - Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBq, badanie kwalifikacyjne</li> <li>• 5.07.01.0000034 – Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBq (podanie 131I)</li> <li>• 5.07.01.0000035 – Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBq (podanie 131I -meta-jodo-benzyl-guanidyny)</li> </ul>	2537	2515	2566	2310	2151	1071

\*rozpoznanie określano jako główne lub współistniejące

W niniejszej AWA analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu również opinii eksperta klinicznego – prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii przekazanych w ramach prac nad analizą weryfikacyjną AOTM-OT-4351-41/2014 oraz raportami: OT.422.47.2018, OT.422.26.2019 oraz OT.422.34.2019, dotyczących szacunków własnych w zakresie liczebności populacji wnioskowanej.

Prof. Lewiński w 2014 r. określił, iż liczba chorych spełniających kryteria włączenia do ocenianego projektu programu lekowego w Polsce jest mniejsza niż 100 pacjentów, natomiast liczba nowych przypadków wynosi około 20 na rok. W 2018 r. wypowiadając się na temat liczebności pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy, opornych na terapię jodem radioaktywnym, ekspert wskazał, iż populacja ta obejmuje poniżej 100 osób rocznie. W informacji przekazanej w ramach prac nad raportami dotyczącymi raka pęcherzykowatego i z komórek Hürthle'a ekspert oszacował, iż liczba przypadków dotyczących tych rozpoznań nie przekroczy rocznie 10 osób.

Ze względu na fakt, iż raporty RDRTL dotyczące stosowania produktu Nexavar u pacjentów z rakiem brodawkowatym (OT.422.47.2018), pęcherzykowym (OT.422.26.2019) i oksyfilnym (OT. 422.34.2019) opierały się również na opiniach ekspertów, u których wystąpił konflikt interesów, poniżej przedstawiono oszacowania populacji dokonane na podstawie ww. raportów.

**Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie raportów dot. RDRTL**

Rozpoznanie	Nr raportu AOTMiT	Liczebność populacji
Rak brodawkowaty	OT.422.47.2018	100
Rak pęcherzykowy	OT.422.26.2019	Średnia: 35, od 10 do 70 osób
Rak oksyfilny	OT.422.34.2019	10
<b>Suma</b>		Średnia: 145 osób; od 120 do 170

#### Komentarz analityków Agencji:

Dane pochodzące z baz NFZ nie pozwalają na oszacowanie populacji z rozpoznaniem obejmującym raka zróżnicowanego, opornego na terapię jodem radioaktywnym.

Szacunki eksperta klinicznego wskazują, iż łączna liczba pacjentów leczonych w programie może wynieść od poniżej 100 do 110 pacjentów. Natomiast biorąc pod uwagę oszacowania przeprowadzone na podstawie danych przedstawionych w raportach dotyczących ratunkowego dostępu do leku Nexavar można przyjąć, iż liczebność populacji wnioskowanej obejmuje ok. 145 osób (od 120 do 170). Dane te są zbliżone do oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych epidemiologicznych, według których rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 4-5 osób/mln populacji. Oszacowana w ten sposób populacja chorych w Polsce kształtuje się na poziomie od ok. 154 do 192 pacjentów.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
  - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się onkologią:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK [<https://ptok.pl/>]
  - National Comprehensive Cancer Network, NCCN [<https://www.nccn.org/>]
  - European Society for Medical Oncology, ESMO [<https://www.esmo.org/>]
  - Google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.02.2020 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po 2014 r., pomijając okres wyszukiwania, który został objęty wyszukiwaniem przeprowadzonym w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2014 r.

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych: polskie (Jarzab 2018), europejskie (ETA 2019, ESMO 2019), amerykańskie (NCCN 2.2019, NCI 2018 i ATA 2015) oraz włoskie (SIE 2018).

Wszystkie wytyczne wskazują na sorafenib jako terapię zalecaną bądź możliwą do zastosowania w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Również wytyczne opublikowane do 2014 r. (tj. przed datą rejestracji leku w tym wskazaniu) uwzględnione w AWA AOTM-OT-4351-41/2014 (PUO 2013, NCCN 2013/2014, ESMO 2012, ATA 2009) wskazywały na możliwość rozważenia sorafenibu w leczeniu przerzutowego, progresyjnego, opornego na leczenie jodem radioaktywnym, zróżnicowanego raka tarczycy.

Jako inhibitor kinazy tyrozynowej stosowany w I rzucie obok sorafenibu wymienia się lenwatynib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2.2019 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatynib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>Jarzab 2018</b> Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych* <u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów. <u>Źródło finansowania:</u> Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest w terapii zaawansowanego, nieresekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</b> Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym pęcherzykowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> <li>• Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +)</li> <li>• Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> <li>• Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie <b>sorafenibu</b> lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</p>	<p>Wytyczne wskazują, iż terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: PolCon)</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta;</p> <p>G2 - Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>+++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji;</p> <p>++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski;</p> <p>+ Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych;</p> <p>PolCon - Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p><b>NCCN 2.2019</b> (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym rakiem tarczycy, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym.</b></p> <p>Zasady leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym i/lub z przerzutowym (przerzuty do tkanek miękkich), rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> lub lenwatynib (opcja preferowana)<sup>a</sup> należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby<sup>b</sup>.</li> <li>• Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych nie zatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, vandetan b, wemurafenib, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne. Inhibitory kinaz tyrozynowych mogą nie być odpowiednie dla pacjentów ze stabilną chorobą lub, u których progresja następuje powoli.</li> <li>• Resekcję odległych przerzutów i/ lub napromienianie wiązką zewnętrzną (ERBT), stereotaktyczne pozycjonowanie pacjenta w radioterapii (SBRT), radioterapię z modulacją intensywności wiązki (IMRT) lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby.</li> <li>• Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu.</li> </ul> <p>Zasady leczenia pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym i przerzutami do kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć operację paliatywną i/lub EBRT/SBRT lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby.</li> <li>• W wybranych przypadkach należy rozważyć embolizację lub inne procedury jako alternatywne dla resekcji/ EBRT/IMRT.</li> <li>• Należy rozważyć podanie dożylnie bifosfonianów lub denosumab.</li> <li>• Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu.</li> <li>• <b>Sorafenib</b> lub lenwatynib (opcja preferowana)<sup>a</sup> należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby<sup>b</sup>. Terapie innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych może być rozważone, jeśli brak jest dostępu do badań klinicznych lub innych terapii systemowych.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u></p> <p><u>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej.</u></p> <p>1 – zalecenia oparte na dowodach na wysokim poziomie, istnieje zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2A – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, jednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>2B – zalecenia oparte na dowodach na niskim poziomie, istnieje niejednogłośna zgodność panelu ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p> <p>3 – zalecenia oparte o dowody niskiego poziomu, nie ma zgodności ekspertów NCCN, że interwencja jest właściwa</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2019</b> (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym zróżnicowanym rakiem tarczycy.</b></p> <p><u>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Decyzja o zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych powinna być podjęta przy uwzględnieniu preferencji pacjenta oraz stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków.</li> <li>Lenwatinib i <b>sorafenib</b> powinny zostać rozważone jako standardowe terapie systemowe pierwszej linii u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jodoterapię (I, A. punktacja: 3 dla lenwatinibu i 2 dla sorafenibu).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – Badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>D – Umiarkowane silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</i></p> <p><i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p>
<p><b>ETA 2019</b> (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Sorafenib i lenwatinib mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów z postępującą postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem, cechującego się znacznym rozmiarem guza.</b></p> <p><u>Terapia miejscowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeżeli progresja choroby jest ograniczona do pojedynczej zmiany lub więcej niż jednej zmiany zlokalizowanej w jednym narządzie, należy rozważyć możliwość przeprowadzenia terapii miejscowej.</li> <li>Terapia miejscowa może być również rozważona podczas terapii ogólnej, w przypadku jeśli tylko jedna zmiana ulega zwiększeniu. W tym przypadku terapia miejscowa może być przeprowadzona bez przerywania terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej lub z jej czasowym wstrzymaniem na okres kilku dni.</li> </ul> <p><u>Rozpoczęcie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ze względu na fakt, iż obecnie brak jest terapii lekowych, które leczyłyby raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym, natomiast terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, eksperci uznali, że inhibitory mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, z ang. <i>Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer</i>), cechującego się znacznym rozmiarem guza (z ang. <i>considerable tumour load</i>). Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstępianie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych należy rozważyć terapie miejscowe.</li> <li>Decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta (np.: stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) i jego preferencje, uwzględniając cele terapii oraz akceptowalne zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p><u>Dawkowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych powinno być rozpoczynane z zastosowaniem zarejestrowanych dawek (zalecaną dawką <b>sorafenibu</b> jest 400 mg (2 x 200 mg) podawane dwa razy na dobę, a w przypadku lenwatinibu – 24 mg raz na dobę (2 x 10 mg i 1 x 4 mg)), z wyjątkiem terapii pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby. U pacjentów powinna być prowadzona aktywna kontrola zdarzeń niepożądanych, w celu obniżenia dawki leków w przypadku ich wystąpienia. Szczególną uwagę należy poświęcić osobom starszym, ze względu na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><u>Kontynuacja leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych powinna być kontynuowana, dopóki istnieje korzyść kliniczna.</li> <li>Terapia ta powinna zostać wstrzymana jedynie w momencie, gdy dostępne są inne opcje terapeutyczne lub działania niepożądane lub brak tolerancji leczenia przyczynia się do braku uzyskiwania korzyści klinicznej lub zakończenie terapii odbywa się na życzenie pacjenta.</li> <li>W przypadku działań niepożądanych, dzienna dawka inhibitorów powinna zostać zredukowana tak, aby utrzymać równowagę pomiędzy dobrą jakością życia a kontrolą choroby.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci muszą być rygorystycznie monitorowani podczas dwóch pierwszych miesięcy leczenia poprzez przeprowadzanie badań krwi, EKG i monitoring kliniczny.</li> <li>Pierwsze badanie obrazowe weryfikujące skuteczność terapii powinno być przeprowadzone po 2-3 miesiącach.</li> <li>Wizyty follow-up powinny być przeprowadzane co 2 tygodnie podczas 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie co miesiąc do 6 miesiąca terapii, co 3 miesiące do roku terapii. Po roku leczenia wizyty powinny być przeprowadzane co 4 miesiące.</li> </ul> <p><u>Kontrola zdarzeń niepożądanych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przed rozpoczęciem terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej powinna być przeprowadzona dokładna ocena pacjenta przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów.</li> <li>Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni być przeszkoleni w zakresie toksyczności i jej kontroli.</li> <li>Pacjent powinien być poinstruowany o konieczności raportowania zdarzeń niepożądanych, nawet jeśli są one niewiekiego stopnia.</li> <li>Kontrola kliniczna i biochemiczna (ocena kliniczna, ocena występujących zdarzeń niepożądanych, morfologia krwi, badanie moczu, badanie funkcji wątroby i nerek, TSH, wapń) powinna być przeprowadzana co 2 tygodnie podczas pierwszych 2 miesięcy terapii.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</i></p>
<p><b>NCI 2018</b> (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> publiczne, United States Congress</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nawracającym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</b></p> <p>Standardowe opcje leczenia przerzutowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie L-tyroksyną;</li> <li>Terapię celowaną: <b>sorafenib</b> lub lenwatynib (poziom dowodów 1i);</li> <li>Leczenie operacyjne: resekcja przerzutów;</li> <li>Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT)</li> </ul> <p>Standardowe opcje leczenia nawrotowego raka tarczycy obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie operacyjne z lub bez terapii jodem radioaktywnym;</li> <li>Terapię celowaną: <b>sorafenib</b> lub lenwatynib u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym (poziom dowodów 1i);</li> <li>Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT)</li> <li>Chemioterapię.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1i – badania RCT podwójnie zaślepienie 1ii – badania RCT, niez zaślepienie 2i – nierandomizowane badania kliniczno-kontrolne 3i – serie przypadków oparte na większej populacji 3ii – opisy przypadków 3iii – pojedyncze przypadki</p>
<p><b>SIE 2018</b> Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</b></p> <p>Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inhibitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone przez FDA i EMA (tj. <b>sorafenib</b> i lenwatynib) uznaje się obecnie pierwszą linię terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</li> <li>Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane.</li> <li>Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu.</li> </ul> <p><u>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</u></p>
<p><b>ATA 2015</b> (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> ATA, bez wsparcia komercyjnego</p>	<p><b>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym pęcherzykowym), opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w postaci progresywnej i objawowej w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod.</b></p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym <b>sorafenibu</b>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej powinno być rozważone w leczeniu opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przerzutowego, szybko postępującego, objawowego i/lub zagrażającego życiu zróżnicowanego raka tarczycy, w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod leczenia. Stosowanie rekomendowane jest w środowisku badania klinicznego. (Siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: umiarkowana).</li> <li>Chorzy kwalifikujący się do terapii inhibitorami kinaz powinni być poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach wynikających z tej terapii, a także z alternatywnego podejścia obejmującego najlepsze leczenie wspomagające. (Siła rekomendacji: mocna, jakość dowodów: słaba).</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>silna rekomendacja (za lub przeciw) – korzyści zdecydowanie przeważają nad ryzykiem (lub odwrotnie)</i>  <i>słaba rekomendacja (za lub przeciw) – zrównoważony stosunek korzyści do ryzyka</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u>  <i>umiarkowana – na podstawie RCT z poważnymi ograniczeniami lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych</i>  <i>słaba – na podstawie badań obserwacyjnych lub opisów przypadków</i></p>

\*Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne.

a – w badaniu III fazy, w populacji pacjentów powyżej 65. roku obserwowano przewagę lenwatynibu vs placebo w ocenie przeżycia całkowitego.

b– decyzja o zastosowaniu lenwatynibu lub sorafenibu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi leczenia, stanu chorego oraz współistnienia chorób towarzyszących.



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie eksperta klinicznego Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ocenianym wskazaniu przekazaną w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2014 r. oraz w ramach prac nad opracowaniami RDTL. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>W chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia we wskazaniu podanym na początku formularza, co powoduje, że u tych chorych dotychczas nie prowadzono aktywnego leczenia</i>
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Nie dotyczy</i>
Najszybsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Najszybsze jest leczenie operacyjne</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego	<i>Inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym głównie sorafenib</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD10 C73 refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C73 obejmuje szerszą grupę wskazań określonych wspólną nazwą „Nowotwór złośliwy tarczycy”, obejmującą różne typy oraz wszystkie stadia zaawansowania choroby. Ponadto, odnalezione wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w terapii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym. W związku z powyższym nie można wnioskować o możliwości stosowania wymienionych leków u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie objawowe (BSC, ang. best supportive care)	<p>Według eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT „w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, dotychczas u tych chorych nie prowadzono aktywnego leczenia” (AOTMiT 41/2014). Również w przypadku ocen dotyczących zasadności finansowania sorafenibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych ankietowani eksperci wskazywali, iż: „nie ma innej alternatywnej metody leczenia dla chorych z zaawansowanym rakiem brodawkowatym, w którym wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” (AOTMiT 26/2019).</p> <p>Zdaniem wnioskodawcy chemioterapia nie stanowi odpowiedniego komparatora, gdyż wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w terapii zróżnicowanego raka tarczycy.</p> <p>W ramach analiz prowadzonych przez AOTMiT dotyczących zasadności finansowania sorafenibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jako komparator dla sorafenibu analitycy AOTMiT wskazywali lenwatynib. (...) W najnowszych wytycznych National Comprehensive Cancer Network lenwatynib określony został jako terapia preferowana w stosunku do sorafenibu (NCCN 1.2019). (...) Oba produkty lecznicze zostały zarejestrowane do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego (brodawkowatego/pęcherzykowego/z komórek Hürthle'a) raka tarczycy. Należy jednak podkreślić, że lenwatynib nie jest finansowany ze środków publicznych dla pacjentów polskich, a więc nie stanowi refundowanego komparatora dla ocenianego produktu leczniczego i nie jest istniejącą praktyką kliniczną w polskich warunkach. W przeciwieństwie do sorafenibu nie był również rozpatrywany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>	Wybór BSC jako komparatora dla sorafenibu stosowanego w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz aktualny wykaz leków refundowanych, jest uzasadniony. W chwili obecnej brak jest aktywnego leczenia dla pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Zgodnie z opinią eksperta ( ), przytoczoną przez wnioskodawcę, w analizowanej populacji pacjentów stosuje się BSC, który obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfoniary, leki przeciwbólowe oraz kortykosteroidy. Dodatkowo także paliatywną radioterapię oraz świadczenia ambulatoryjne (porady onkologiczne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa).

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu stosowanego w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego - z komórek Hürthle'a), opornego na leczenie jodem radioaktywnym. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- brodawkowym (PTC);</li> <li>- pęcherzykowym (FTC);</li> <li>- oksyfilnym - z komórek Hürthle'a (HTC),</li> </ul> </li> <li>opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z niezróżnicowanym rakiem tarczycy lub rakiem rdzeniastym tarczycy;</li> <li>Dopuszczano udział pacjentów z nisko zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), jako część grupy DTC, w przypadku braku możliwości wyróżnienia docelowej podgrupy DTC.</li> </ul>	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafenib w monoterapii stosowany zgodnie z ChPL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafenib w dawkowaniu innym niż w ChPL;</li> <li>Inne interwencje, w tym stosowane u części ocenianej populacji, bez możliwości wyróżnienia podgrupy leczonej sorafenibem.</li> </ul>	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo/najlepsze leczenie objawowe (BSC) (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane komparatory</li> </ul>	Wybór zasadny.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>Czas do progresji choroby (TTP);</li> <li>Odpowiedź na leczenie (radiologiczna), w tym obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby;</li> <li>Ocena jakości życia;</li> <li>Ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>	Brak uwag.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną;</li> <li>badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej (retrospektywne lub prospektywne);</li> <li>badania pragmatyczne, postmarketingowe;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania na zwierzętach, badania in vitro, analizy ekonomiczne;</li> <li>Abstrakty doniesień konferencyjnych niezwiązane z uwzględnionymi badaniami RCT;</li> <li>Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>rejestry chorych w formie pełnotekstowej;</li> <li>abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane do włączonych badań RCT.</li> </ul>		
	<p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa sorafenibu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.</li> <li>Uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2011 i później.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opublikowane przed 2011 r.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zastosowano ograniczeń czasowych.</li> <li>Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	-	Brak uwag.

DTC (ang. Differentiated Thyroid Cancer) – zróżnicowany rak tarczycy; PDTC (ang. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma) – słabo zróżnicowany rak tarczycy; PTC (ang. Papillary Thyroid Carcinoma) – brodawkowaty rak tarczycy; FTC (ang. Follicular Thyroid Cancer) – pęcherzykowy rak tarczycy; HTC (ang. Hürthle Cell Thyroid Cancer) – rak tarczycy z komórek Hürthle'a; BSC (ang. Best Supportive Care) – najlepsza terapia podtrzymująca; TTP (ang. Time To Progression) – czas do progresji choroby; PFS (ang. Progression-Free Survival) – przeżycie bez progresji choroby; OS (ang. Overall Survival) - przeżycie całkowite.

Wnioskodawca przeprowadził również przegląd doniesień konferencyjnych z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną abstrakty, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 17.07.2019 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostało przeprowadzone w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library oraz Embase. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do szerszego zakresu populacji, interwencji oraz komparatora.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Ponadto wnioskodawca przesukał referencje odnalezionych doniesień pierwotnych i wtórnych, abstrakty z doniesień konferencyjnych udostępniane na stronach internetowych towarzystw naukowych (American Thyroid Association, European Thyroid Association, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology) oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej, wnioskowanej interwencji i komparatora. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 20.12.2019 r. W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono przegląd systematyczny Fleeman 2019 opublikowany po dacie złożenia wniosku, spełniający kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę. Wyniki przedmiotowego przeglądu zostały uzupełnione przez wnioskodawcę w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych. Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił również wyniki przeglądu systematycznego McFarland 2014.

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli raport dotyczący oceny efektywności klinicznej sorafenibu w analizowanym wskazaniu opracowany przez EUnetHTA w 2015 r., który nie został uwzględniony w przeglądzie wnioskodawcy.

Na stronie rejestru *clinicaltrials.gov* odnaleziono również wyniki końcowe badania DECISION, głównego badania RCT włączonego do AKL wnioskodawcy. Pomimo iż wnioskodawca zadeklarował przeszukanie przedmiotowego rejestru, powyższe wyniki nie zostały uwzględnione w przedłożonej analizie klinicznej. Wyniki raportowane w rejestrze *clinicaltrials.gov*, zostały przedstawione i omówione przez analityków Agencji w rozdz. 4.2.1.1 oraz 4.2.2.1 niniejszego opracowania.

Podsumowując, pomimo wskazanych uchybień, zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano 17 przeglądów systematycznych: Yu 2019, Donato 2018, Yang 2017, Kawalec 2016, Gruber 2015, Blair 2015, Yang 2015, Hesselink 2015, Bernet 2014, Shen 2014, Thomas 2014, Funakoshi 2013, Anderson 2013, Kapiteijn 2012, Lerch 2012, McFarland 2014, Fleeman 2019.

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające efektywność sorafenibu w porównaniu z placebo – badanie DECISION, którego wyniki opisano w 3 publikacjach pełnotekstowych (Brose 2011, Brose 2014 i Worden 2015) oraz 3 doniesieniach konferencyjnych (Brose 2014a, Brose 2016, Schlumberger 2013).

Należy zauważyć, iż w AKL wnioskodawcy uwzględniono badania i przeglądy przedstawione również w ramach analizy nr AOTM-OT-4351-41/2014 z 2014 r., w której ocenie podlegało stosowanie sorafenibu w rakach zróżnicowanych tarczycy (w tym w raku brodawkowatym, pęcherzykowym, oksyfilnym – z komórek Hurthle'a). Przedmiotowe opracowanie zostało zaktualizowane w zakresie następujących przeglądów systematycznych: Yu 2019, Fleeman 2019, Donato 2018, Yang 2017, Kawalec 2016, Gruber 2015, Blair 2015, Yang 2015, Hesselink 2015 oraz McFarland 2014.

Nie odnaleziono dodatkowych badań RCT dotyczących terapii sorafenibem opublikowanych po czasie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy AOTM-OT-4351-41/2014. Jednocześnie wyniki przedstawione w publikacji Worden 2015 oraz abstrakcie Brose 2016 włączone do przedmiotowego opracowania, stanowią odpowiednio uzupełnienie danych na temat profilu bezpieczeństwa sorafenibu oraz aktualizację danych dotyczących przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacji badania DECISION.

Wnioskodawca do przeglądu włączył również 20 badań bez randomizacji i grupy kontrolnej opisanych w 21 publikacjach: Ahmed 2011, Benekli 2014, Bugalho 2016, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015, Dadu 2014, Gallo 2015, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 (opisane w publikacjach Hoftijzer 2009 i Schneider 2012), Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019, Kim 2019a, Kloos 2009, Luo 2014, Marotta 2013, Marotta 2017, Massicotte 2014, Molina-Vega 2018 i Pitoia 2014. Publikacje Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009, Schneider 2012 oraz Kloos 2009 i Pitoia 2014 zostały uwzględnione również w analizie weryfikacyjnej z 2014 r.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis badania DECISION – badania RCT włączonego do AKL wnioskodawcy.

Badanie było wieloośrodkową (ok. 91 ośrodków, w tym ośrodki z Polski) próbą kliniczną III fazy, przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby. Do badania zakwalifikowano ogółem 417 pacjentów (207 w grupie sorafenibu oraz 210 w grupie kontrolnej) z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Sorafenib stosowano w dawce 800 mg/dobę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. ocenę: przeżycia całkowitego (OS), odsetka odpowiedzi na leczenie i czasu trwania odpowiedzi. Ocenę PFS oraz OS przeprowadzono



dla populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Podwójne zaślepienie utrzymywano do momentu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza). W przypadku progresji choroby pacjenci mogli otrzymywać leczenie sorafenibem w próbie otwartej (faza *open-label*). W momencie pierwszego odcięcia danych (analiza główna raportowana w publikacji Brose 2014) spośród 210 pacjentów przyjmujących placebo 150 (71,4%) rozpoczęło terapię sorafenibem w otwartej fazie badania oraz 55 (27%) z grupy stosującej sorafenib w fazie zaślepionej.

Wyniki badania DECISION zaprezentowane w analizie AOTMiT z 2014 r. uwzględniały dane raportowane w ramach analizy głównej badania – data odcięcia 31 sierpnia 2012 r. (mediana okresu obserwacji 16,2 mies., zakres: 0,03-33,2). Dodatkowo, przedstawiono również aktualizację analizy OS, którą wykonano po upływie 9 mies. – data odcięcia 31 maja 2013 roku (Brose 2014a).

Przedmiotowe opracowanie zaktualizowano o wyniki przedstawione w abstrakcie Brose 2016, w którym autorzy badania DECISION przedstawili kolejną aktualizację wyników OS dla okresu obserwacji od 9 mies. do 36 mies. wraz z analizą eksploracyjną (data odcięcia danych - lipiec 2015 r.).

W związku z wysokim odsetkiem pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczynających leczenie sorafenibem w otwartej fazie badania, analiza przeżycia całkowitego została dodatkowo dostosowana pod względem metodyki cross-over z wykorzystaniem dwóch metod korekcji: IPE (ang. iterative parameter estimation) i RPSFT (ang. rank preserving structural failure time). Szczegółowy opis wskazanych metod przedstawiono w rozdz. 2.5 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania DECISION włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>SOR vs. PLC</b>			
<p><b>DECISION</b> (Brose 2011, Brose 2014, Worden 2015 – publikacje pełnotekstowe; Brose 2014a, Brose 2016, Schlumberger 2013 – abstrakty konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>Wielośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; – randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, w schemacie równoległym 1:1.</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i> dla porównań SOR vs PLC</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sorafenib: 800 mg dziennie (2 × 200 mg dwa razy dziennie, w odstępie 12 godzin podawane na czczo na godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku; mediana dziennej dawki: 651 mg (SD: 159)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: wygląd i dawkowanie dopasowane do interwencji; mediana dziennej dawki: 793 mg (SD: 26)</li> </ul> <p>Dawka sorafenibu mogła być dostosowywana (lub stosowanie przerwane) w zależności od obserwowanych AEs. Redukcję przeprowadzono sekwencyjnie, zmniejszając dzienną dawkę do 600 mg, a następnie do 400 i 200 mg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna – mediana 16,2 mies. (zakres: 0,03-33,2);</li> <li>aktualizacja analizy OS po 9 i 36 mies. (data odcięcia danych dla</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym*;</li> <li>nowotwór zróżnicowany (brodawkowaty, pęcherzykowy, w tym z komórek Hürthle'a) lub nowotwór nisko zróżnicowany;</li> <li>progresja choroby (wg RECIST) w okresie 14 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa widoczna w obrazie CT lub MRI;</li> <li>stopień sprawności wg skali ECOG ≤2;</li> <li>brak możliwości wykonania radykalnej operacji lub radioterapii;</li> <li>pacjenci w wieku ≥ 18 lat;</li> <li>przewidywana dalsza długość życia przynajmniej 12 tygodni;</li> <li>TSH &lt; 0,5 mIU/l w surowicy;</li> <li>odpowiednia funkcji szpiku kostnego, wątroby i nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>współistniejący lub w historii choroby (≤ 5 lat przed randomizacją) nowotwór różniący się pod względem umiejscowienia pierwotnego lub histologii od raka tarczycy, z wyjątkiem raka szyjki macicy in situ, leczonego raka podstawnkomórkowego i powierzchniowych (Ta, Tis lub T1) nowotworów pęcherza;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do progresji (TTP);</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (DCR);</li> <li>odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR);</li> <li>czas trwania odpowiedzi (DOR), co 4 tyg.;</li> <li>ocena bezpieczeństwa terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>analizy głównej 31 sierpnia 2012 r., dla pierwszej uaktualnionej analizy OS do 31 maja 2013 r., a dla drugiej do lipca 2015 r.)</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib – 10,6 mies. (IQR: 5,3; 15,7),</li> <li>• placebo 6,5 mies. (IQR: 3,3; 12,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub znaczący uraz ≤ 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• ogniska niezróżnicowanego raka tarczycy;</li> <li>• występowanie niegojących się ran, wrzodów, złamań kości, infekcji ≥ 2. stopnia, krwotoku ≥ 3. stopnia, krwawienia ≤ 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• występowanie lub historia skazy krwotocznej lub koagulopatii,</li> <li>• nacieki tchawicy, oskrzeli lub przełyku ze znacznym ryzykiem krwawienia (brak leczenia miejscowego przed włączeniem do badania);</li> <li>• istotna klinicznie choroba serca i/lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (&gt; 150/90 mm Hg), pomimo optymalnego leczenia;</li> <li>• zakażenie HIV, HBV lub HCV;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• stwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na sorafenib lub każdy inny środek podawany w trakcie badania;</li> <li>• leczenie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej; przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), receptory VEGF; innych środków terapii celowanej;</li> <li>• stosowanie talidomidu lub jego pochodnych;</li> <li>• chemioterapia raka tarczycy (wyjątek gdy chemioterapia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem);</li> <li>• równoczesna terapia skojarzona RAI radioaktywnym jodem, chemioterapia, terapia eksperymentalna lub stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (zioło dziurawca, deksametazon &gt;16 mg/dobę, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital) w ciągu 7 dni od randomizacji.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Analiza skuteczności: N=417 (ITT) SOR: N= 207 PLC: N=210</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: N=416 (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku) SOR: N= 207 PLC: N=209</p>	

\*oporność na terapię jodem radioaktywnym definiowano jako obecność ≥ 1 docelowych zmian nowotworowych nie pochłaniających 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 ≥ 22,3 GBq (≥ 600 mCi);

Skróty: SOR – sorafenib; PLC – placebo; RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie w przypadku guzów litych; OS (ang. overall survival) – czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; PFS

(ang. Progression free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby: czas od daty randomizacji do daty radiologicznej progresji choroby lub zgonu (w zależności co wystąpi pierwsze); TTP (ang. time to progression) – czas od daty randomizacji do daty potwierdzonej radiologicznej progresji; CR (ang. complete response) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; węzły chłonne muszą osiągnąć wymiar w osi krótkiej < 10 mm, wyniki potwierdzone po 4 tygodniach wg RECIST v 1.0; PR – zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym wg RECIST v 1.0; SD (ang. stable disease) – stabilizacja choroby stwierdzana, gdy nie są spełnione kryteria odpowiednie dla odpowiedzi częściowej lub progresji choroby; ORR (ang. objective response rate) – obiektywna odpowiedź na leczenie: odsetek chorych z CR lub PR zdefiniowana wg kryteriów RECIST; DCR (ang. disease control rate) – wskaźnik kontroli choroby: proporcja chorych z najlepszą odpowiedzią na leczenie CR, PR lub SD wg kryteriów RECIST, w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia przyjmowania leku, utrzymująca się przez  $\geq 6$  mies.; DOR (ang. duration of response) – czas od pierwszego udokumentowanego CR lub PR do progresji choroby lub zgonu.

Poniżej zamieszczono opis kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
<b>FACT-G</b> (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i> )	Składa się z pytań dotyczących następujących obszarów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobrostan fizyczny,</li> <li>• dobrostan rodzinny/socjalny,</li> <li>• dobrostan emocjonalny,</li> <li>• dobrostan funkcjonalny.</li> </ul> Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie $\geq 4$ punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie $\leq -4$ lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie.
<b>EQ-5D oraz EQ VAS</b>	EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS. Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilność,</li> <li>• Samoopieka,</li> <li>• Codzienna aktywność,</li> <li>• Ból/dyskomfort,</li> <li>• Lęk/depresja.</li> </ul> Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 – umiarkowany problem, 3 – ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta. EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych oraz badań bez randomizacji przedstawiono w rozdz. 3 i 6 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badania RCT DECISION. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem skali Jadad oraz kryteriów Cochrane Handbook.

Badanie DECISION zostało ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki wg kryteriów Cochrane Collaboration.

**Tabela 14. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji**

Oceniany element	DECISION
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie*
Niekompletne dane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne**



Oceniany element	DECISION
Inne czynniki	Niejasne**

\*wg analityków Agencji, niskie ryzyko dotyczy jedynie fazy podwójnie zaślepionej;

\*\*ocena wg analityków Agencji, wnioskodawca ocenił ryzyko w przedmiotowej domenie jako niskie;

\*\*\*ocena wg analityków Agencji, wnioskodawca ocenił ryzyko w przedmiotowej domenie jako niskie;

W ocenie wnioskodawcy badanie DECISION charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w zakresie wszystkich ocenianych domen. Zdaniem analityków Agencji zaślepienie badaczy i pacjentów wiąże się niskim ryzykiem błędu jedynie w zakresie fazy podwójnie zaślepionej. Należy zauważyć, iż po stwierdzeniu przez badacza progresji następowało odśledzenie przypisanego leczenia i chorzy z grupy placebo lub sorafenibu mogli otrzymywać sorafenib w fazie otwartej badania (cross-over), co w znacznym stopniu mogło wpływać na wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Ponadto, w ocenie analityków, ze względu na brak raportowania wyników dotyczących jakości życia w publikacji pełnotekstowej oraz sponsorowanie badania DECISION przez podmiot odpowiedzialny, ryzyko w obszarze domen *Selektywne raportowanie* oraz *Inne czynniki* można określić jako niejasne<sup>1</sup>.

Badania wtórne włączone do analizy wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR 2. Większość (16 z 17) włączonych przeglądów cechowała się krytycznie niską jakością. Jedynie jakość przeglądu Fleeman 2019 oceniono jako niską, Poniższa tabela zawiera ogólną ocenę przeglądów włączonych do analizy w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3 oraz 14.2 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 15. Ogólna ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

Typ badania wtórnego	Publikacja	Ocena
Przeglądy systematyczne z metaanalizą	Yu 2019	krytycznie niska
	Yang 2017	krytycznie niska
	Yang 2015	krytycznie niska
	Hesselink 2015	krytycznie niska
	Shen 2014	krytycznie niska
	Thomas 2014	krytycznie niska
	Funakoshi 2013	krytycznie niska
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy	Fleeman 2019	niska
	Donato 2018	krytycznie niska
	Kawalec 2016	krytycznie niska
	Gruber 2015	krytycznie niska
	Blair 2015	krytycznie niska
	Bernet 2014	krytycznie niska
	Anderson 2013	krytycznie niska
	Kapiteijn 2012	krytycznie niska
	Lerch 2012	krytycznie niska
	McFarland 2014	krytycznie niska

Do oceny badań obserwacyjnych wykorzystano skalę NICE. Wszystkie włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną - dobrą jakością, uzyskując 3-7 punktów na 8 możliwych w skali NICE. Szczegółowa ocena badań jednoramiennych włączonych do analizy znajduje się w rozdz 6 AKL wnioskodawcy.

Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA.

#### **Ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak jest publikacji pełnotekstowej raportującej wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów z badania DECISION. Ocenę danych dotyczących jakości życia przeprowadzono w ramach analizy eksploracyjnej, a wyniki przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Schlumberger 2013, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników.

<sup>1</sup> Wyn ki dotyczące oceny jakości życia uczestników badania DECISION raportowano w doniesieniu konferencyjnym Schlumberger 2013

- Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu DECISION. Jednocześnie brak jest jednoznacznych danych pozwalających potwierdzić związek wyników PFS z wynikami analizy przeżycia w ocenianej populacji.

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż *przeprowadzono wyszukiwanie badań dotyczących oceny korelacji pomiędzy PFS a OS w populacji chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, nie odnaleziono jednak żadnych publikacji przedstawiających taką ocenę.*

Jednocześnie wskazano, iż *w tym momencie PFS wydaje się być najlepszym wskaźnikiem długoterminowej korzyści ze stosowania ocenianej interwencji, a przeżycie całkowite, choć w niektórych analizach bliskie istotności statystycznej, oceniane jest jedynie w sposób przybliżony przez istotne ograniczenia, dotyczące zarówno metodologii badania, jak i niedojrzałości danych oraz samej natury jednostki chorobowej.*

- Celem badania DECISION była ocena efektywności sorafenibu w populacji pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy. Jednocześnie, występowanie choroby przerzutowej raportowano u 96% pacjentów włączonych do badania. W związku z tym, dane dotyczące efektywności klinicznej sorafenibu u pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym są w znacznym stopniu ograniczone.
- W badaniu DECISION u pacjentów po progresji choroby dopuszczalne było zastosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego, co może zaburzać wyniki analizy przeżycia.
- W publikacji głównej badania DECISION wskazano, iż sponsor badania tj. firma Bayer, uczestniczył w opracowaniu projektu badania, w procesie zbierania i analizy danych, ale także w interpretacji wyników co wpływa na wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego.
- Protokół badania DECISION pozwalał na ciągłe stosowanie sorafenibu, nawet po wystąpieniu progresji choroby, co mogło mieć wpływ na wyniki analizy OS. [REDACTED]. W związku z powyższym, w rzeczywistej praktyce wyniki dotyczące przeżycia mogą okazać się inne niż te obserwowane w badaniu DECISION.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *odnaleziono tylko jedno badanie RCT (DECISION) porównujące sorafenib z placebo w docelowej populacji chorych, które jednak charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, należy jednak uwzględnić fakt, że zróżnicowany rak tarczycy należy do chorób rzadkich, a jego stadium zaawansowane z opornością na leczenie jodem radioaktywnym dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów;*
- *w badaniu RCT (DECISION) nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego (mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup w przeprowadzonych analizach), ponadto po stwierdzeniu przez badacza progresji następowało odświeżenie przypisanego leczenia i chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać sorafenib, co dodatkowo zaburza ocenę wpływu leku na przeżycie całkowite i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących ten wpływ - pomimo korekcji, z uwagi na dużą liczbę chorych poddanych cross-over (75%) oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby, ocena OS może nie być na tyle wiarygodna, by na jej podstawie móc wnioskować o skuteczności sorafenibu;*

**Komentarz analityków:** Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, iż istotnym ograniczeniem analizy OS jest duży cross-over pacjentów między badanymi grupami, co w znacznym stopniu ogranicza możliwość interpretacji wyników analizy przeżycia. W związku z tym, zastosowanie w tej sytuacji metod korygujących efekt cross-over wydaje się być uzasadnione. Przy czym biorąc pod uwagę ograniczenia samej metody (np. ograniczoną moc statystyczną wynikającą z cenzorowania danych), uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. W raporcie NICE 2017 wskazano, iż najbardziej właściwą spośród poprawek statystycznych zastosowanych w kontekście badania DECISION jest metoda RPSFT.

- *w badaniu DECISION włączano pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, co obejmowało chorych z wysoko zróżnicowanym nowotworem (brodawkowatym, pęcherzykowym, w tym z komórek Hürthle'a), a także z rakiem nisko zróżnicowanym (włączono omyłkowo także pojedyncze przypadki chorych z innymi typami raka, niespełniającymi kryteriów włączenia). Ujęcie w wynikach populacji z rakiem nisko*

zróżnicowanym obejmuje szerszą populację niż program lekowy, wyniki dotyczące tej podgrupy w zakresie PFS były gorsze niż w przypadku raków wysoko zróżnicowanych (brodawkowatych lub z komórek Hürthle'a), ogólne wyniki z badania należy zatem traktować jako konserwatywne w odniesieniu do populacji docelowej programu lekowego;

**Komentarz analityków:** Pacjenci z rakiem tarczycy: brodawkowatym, pęcherzykowym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a opornym na leczenie jodem radioaktywnym stanowili odpowiednio 57%, 8% oraz 18% pacjentów włączonych do badania DECISION. Około 10% populacji badania stanowili pacjenci z rakiem nisko zróżnicowanym. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono jedynie w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego. Pozostałe wyniki raportowano w populacji całkowitej badania. Biorąc pod uwagę w szczególności niski udział pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy, wyniki uzyskane w badaniu mogą nie być w pełni reprezentatywne dla przedmiotowej populacji.

- w badaniach bez grupy kontrolnej włączano niewielkie populacje chorych, liczące od 5 do 98 chorych, co mogło utrudniać wykazanie rzeczywistego efektu klinicznego sorafenibu; dodatkowo w badaniach Ahmed 2011, Kloos 2009, Gupta-Abramson 2008, Massicotte 2014, Benekli 2014, Capdevila 2012, Chrisoulidou 2015 oceniano mieszane populacje pacjentów z różnymi typami TC, dlatego w odniesieniu do DTC próby te liczyły jeszcze mniej chorych;
- w badaniach włączających mieszane populacje wyjściowe charakterystyki często przedstawiano ogółem dla ocenianych chorych bez prezentowania takich danych osobno dla pacjentów z DTC (w tym chorzy z PDTC), co może stanowić ograniczenie w szczególności w przypadku interpretacji wyników badania Ahmed 2011, w którym chorzy z DTC stanowili 56% populacji i Capdevila 2012, gdzie wyniósł on 47% (w trzech pozostałych badaniach był większy i wynosił 73%, 90% i 93% odpowiednio dla Massicotte 2014, Gupta-Abramson 2008 i Kloos 2009); osobne wyniki dotyczące charakterystyk dla populacji chorych z DTC były uwzględnione w próbach: Benekli 2014 i Chrisoulidou 2015; w próbie Ahmed 2011 włączono 19 pacjentów z DTC i przeciwwskazaniami do terapii Ral, z czego 17 (89%) miało oporność na takie leczenie, a u pozostałych 2 (11%) występowały inne przeciwwskazania, a w przypadku badań Capdevila 2012, Kloos 2009, Massicotte 2014 i Gupta-Abramson 2008 dane o odsetku pacjentów z opornością na leczenie Ral podawano dla populacji ogółem (z DTC, MTC i niskozróżnicowanym/anaplastycznym TC); w próbach Hoftijzer 2009, Pitoia 2014, Benekli 2014, Bugalho 2016, Chrisoulidou 2015, Jerkovich 2019, Kim 2018, Kim 2019a, Luo 2014 oraz Molina-Vega 2018 wszyscy chorzy charakteryzowali się opornością na terapię Ral. Wobec powyższego, nie dla wszystkich prób wiadomo dokładnie ilu pacjentów w podgrupie DTC miało oporność na terapię Ral;
- autorzy większości badań zaznaczyli (podano taką informację lub można to stwierdzić na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia), że wyjściowo 100% chorych miało progresję choroby, jednak w próbie Kloos 2009 19 (34%) pacjentów miało stabilną chorobę, a w przypadku 4 (7%) status choroby nie był znany; zatem 23 (41%) pacjentów ocenianych w tej próbie nie spełniało kryterium progresywnego DTC; z kolei w badaniu Massicotte 2014 zaznaczono jedynie, że w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem do badania PD było stwierdzone u 92% chorych;
- w ocenie bezpieczeństwa badań bez randomizacji w niektórych próbach (Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Kloos 2009, Benekli 2014, Capdevila 2012) dane przedstawiono łącznie dla różnych typów raka tarczycy, w tym także dla raka rdzeniastego tarczycy, przy czym większość (47-93%) ocenianej populacji stanowili chorzy z DTC; ponadto w publikacjach Bugalho 2016, Dadu 2014, Gallo 2015, Kim 2019, Kim 2019a, Massicotte 2014, Kloos 2009, Hoftijzer 2009 oraz Kim 2018 oprócz pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) włączano także pacjentów ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC), stanowili oni jednak mniejszość włączanej populacji (4-35%) - nie stanowi to jednak znaczącego ograniczenia, ponieważ typ histologiczny raka tarczycy nie jest uznanym czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo leczenia;
- autorzy badania Kloos 2009 wyniki oceny skuteczności przedstawiali z podziałem na cztery podgrupy; w ocenie dychotomicznych punktów końcowych możliwe było przedstawienie danych łącznie dla trzech podgrup, w wyniku czego wyróżniono jedną grupę pacjentów z DTC; natomiast nie było możliwe połączenie danych w przypadku analizy PFS i OS, dlatego dane dotyczące tych punktów końcowych przedstawiono za autorami badania; należy jednak pamiętać, że ocena tych punktów końcowych dotyczyła mało licznych podgrup pacjentów, co mogło wpłynąć na wykazanie efektu klinicznego sorafenibu.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W analizie wnioskodawcy wskazano, iż w najnowszej aktualizacji analizy przeżycia całkowitego raportowanej w abstrakcie konferencyjnym Brose 2016 (data odcięcia danych lipiec 2015 r.) nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. Jednocześnie należy zauważyć, iż w abstrakcie Brose 2016 raportującym zaktualizowane dane OS brak jest informacji dotyczących mediany przeżycia całkowitego zarówno dla analizy podstawowej, jak i analiz przeprowadzonych z wykorzystaniem metod korekcji cross-over. Ponadto, zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NICE 2017 dotyczącym oceny efektywności klinicznej sorafenibu w analizowanej populacji, wartość mediany OS została wyznaczona, co z stoi w sprzeczności z wynikami prezentowanymi w AKL wnioskodawcy.
- [REDAKTED]. Jednocześnie do badania DECISION włączono głównie pacjentów, których status sprawności wg skali ECOG wynosił 0 lub 1. Drugi stopień sprawności wg ECOG raportowano jedynie u 2% uczestników badania.
- Wyniki dotyczące analizy w podgrupach, z uwagi na brak odpowiednich danych liczbowych raportowanych w badaniu DECISION odczytano z wykresów. W związku z tym, wyniki mogą nieznacznie różnić się od danych oryginalnych.
- Wyniki aktualizacji analizy OS opisano w abstrakt konferencyjnych. Brak jest publikacji pełnotekstowej raportującej powyższe dane. Ponadto, analiza OS z zastosowaniem metod korekcji cross-over została przeprowadzona w ramach analizy eksploracyjnej, co wpływa na wzrost niepewności uzyskanych wyników.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki uzyskane w randomizowanym badaniu DECISION oraz wyniki raportowane w badaniach jednoramiennych oraz przeglądach systematycznych.

W niniejszym rozdziale prezentację wyników ograniczono do wyników badania DECISION oraz wyników dotyczących przeżycia całkowitego raportowanych w badaniach jednoramiennych włączonych do AKL wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki badań jednoramiennych oraz przeglądów systematycznych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 6.4 i 3 AKL wnioskodawcy.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Badanie DECISION – sorafenib vs placebo**

###### Przeżycie całkowite

W ramach analizy głównej przedstawionej w publikacji pełnotekstowej Brose 2014 (data odcięcia danych sierpień 2012) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie oceny przeżycia całkowitego (HR=0,80, 95%CI: 0,54; 1,19; p=0,14). Mediany przeżycia całkowitego nie osiągnięto w żadnej z badanych grup.

Ze względu na możliwość zniesienia zaślepienia w obu badanych grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej w przypadku wystąpienia zdefiniowanej progresji choroby zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ cross-over: RPSFT (ang. Rank preserved structure failure time) oraz IPE (ang. Iterative parameter estimation). Metoda RPSFT wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego na korzyść sorafenibu vs placebo w analizie głównej (HR=0,61, 95% CI:0,40; 0,94) oraz jej pierwszej aktualizacji (HR=0,69, 95%CI:0,49; 0,99). W przypadku zastosowania korekty metodą IPE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi ramionami.

W najnowszej aktualizacji analizy przeżycia całkowitego raportowanej w abstrakcie konferencyjnym Brose 2016, (data odcięcia danych lipiec 2015 r.) nadal raportowano brak istotnych statystycznie różnic zarówno w analizie podstawowej, jak i po zastosowaniu metod korygujących (IPE oraz RPSFT). W analizie nieuwzględniającej



korekty cross-over mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 39,4 mies. (95%CI: 32,7; 51,5) u pacjentów z grupy sorafenibu oraz 42,8 mies. (95%CI: 34,7; 52,6) w grupie stosującej pierwotnie placebo<sup>2</sup>. Jednocześnie należy zauważyć, iż w momencie odcięcia danych 158/210 (75%) pacjentów z grupy placebo rozpoczęło terapię sorafenibem z powodu progresji choroby, co może istotnie zaburzać uzyskane wyniki.

Autorzy publikacji Brose 2016 wskazali również, iż rozdzielanie krzywych Kaplana-Meiera utrzymywało się w czasie na korzyść sorafenibu (w abstrakcie nie przedstawiono jednak wykresów). Analiza uwzględniająca dostosowanie ze względu na zastosowanie metody cross-over wskazywała na wyższą skuteczność leczenia sorafenibem niż analiza przeprowadzona wg metodyki ITT.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z badania DECISION dla 3 okresów odcięcia danych**

Przeprowadzona analiza	SOR		PLC		HR (95% CI), p (95% CI – model Cox'a), (95% CI – bootstrapping*)
	N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]	
<b>Analiza główna (odcięcie danych: 31 sierpnia 2012)</b>					
Analiza bez korekty, ITT	207	NO	210	NO	0,80 (0,54; 1,19); 0,14 <sup>^^</sup> (0,53; 1,18)
Analiza z korektą, metoda RPSFT	207	NO	210	NO	<b>0,61 (0,40; 0,94); 0,01</b> (0,18; 2,16)
Analiza z korektą, metoda IPE	207	NO	210	NO	<b>0,70 (0,47; 1,04); 0,04</b> (0,40; 1,38)
<b>Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 31 maja 2013, abstrakt Brose 2014a, NICE 2017)</b>					
Analiza bez korekty, ITT	207	NO	210	36,5 (95% CI 32,2; NE)**	0,88 (0,633; 1,236); 0,24 (0,63; 1,25)
Analiza z korektą, metoda RPSFT	207	NO	210	NR <sup>^</sup>	<b>0,69 (0,49; 0,99); NR</b> (0,33; 1,65)
Analiza z korektą, metoda IPE	207	NO	210	NR <sup>^</sup>	0,79 (0,56; 1,11); NR (0,46; 1,61)
<b>Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 14 lipiec 2015, abstrakt Brose 2016, NICE 2017)</b>					
Analiza bez korekty, ITT	207	39,4** (95% CI: 32,7; 51,5)	210	42,8** (95% CI: 34,7; 52,6)	0,92 (0,71; 1,21); 0,23 <sup>^^</sup> (0,71; 1,21)
Analiza bez korekty, metoda RPSFT	207	NR <sup>^</sup>	210	NR <sup>^</sup>	0,77 (0,58; 1,02); NR (0,42; 1,79)
Analiza z korektą, metoda IPE	207	NR <sup>^</sup>	210	NR <sup>^</sup>	0,80 (0,61; 1,05); NR (0,48; 1,71)

<sup>^</sup>przedstawione przez analityków Agencji, w AKL wnioskodawcy wskazano na brak osiągnięcia mediany; <sup>^^</sup>wartość p dla testu jednostronnego; \*przedział ufności wyznaczony metodą bootstrap przedstawiono na podstawie publikacji Brose 2016; \*\*Dane na podstawie raportu NICE 2017;

Skróty: NO – nie osiągnięto; NR – nie raportowano; NS – nieistotne statystycznie; IS – istotne statystycznie; RPSFT – (ang. Rank Preserving Structural Failure Time; IPE – (ang. Iterative Parameter Estimation).

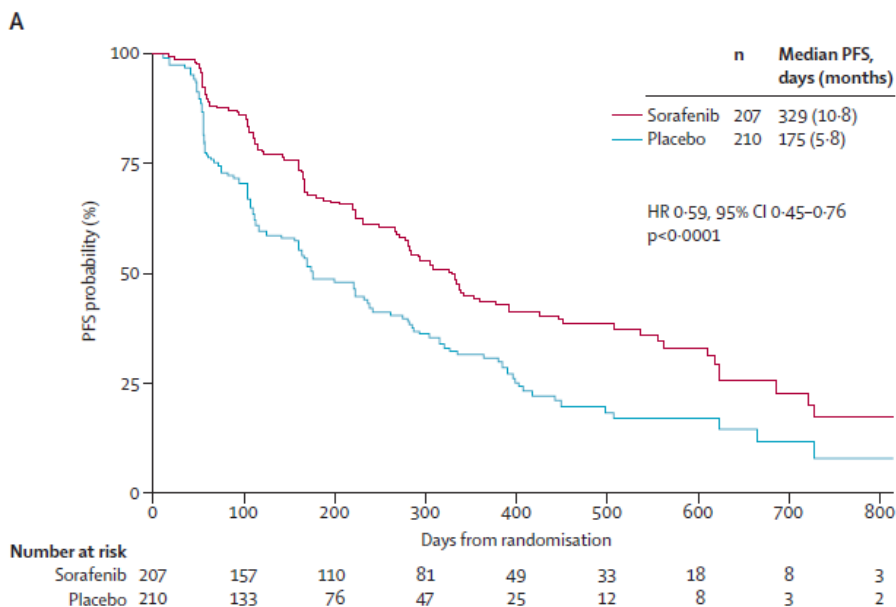
### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W populacji ogólnej włączonej do badania DECISION stosowanie sorafenibu wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji (zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji) w porównaniu z grupą stosującą placebo. Mediana czasu do progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji) wyniosła 10,8 mies. w grupie stosującej SOR oraz 5,8 mies. w grupie PLC (różnica 5 mies., HR= 0,59, 95%CI: 0,45; 0,76, p<0,0001).

<sup>2</sup> Wynik dotyczące mediany OS przedstawiono na podstawie raportu NICE 2017. W AKL wnioskodawcy wskazano, iż w najnowszej analizie przeżycia całkowitego nadal nie osiągnięto median w żadnej z grup.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – populacja całkowita, badanie DECISION

Populacja	Ocena	SOR		PLC		HR (95% CI), p
		N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]	
Populacja całkowita włączona do badania DECISION	Niezależna komisja	207	10,8	210	5,8	<b>0,59 (0,45; 0,76); &lt; 0,0001</b>
	Badacze	207	10,8	210	5,4	<b>0,49 (0,39; 0,61); &lt; 0,001</b>



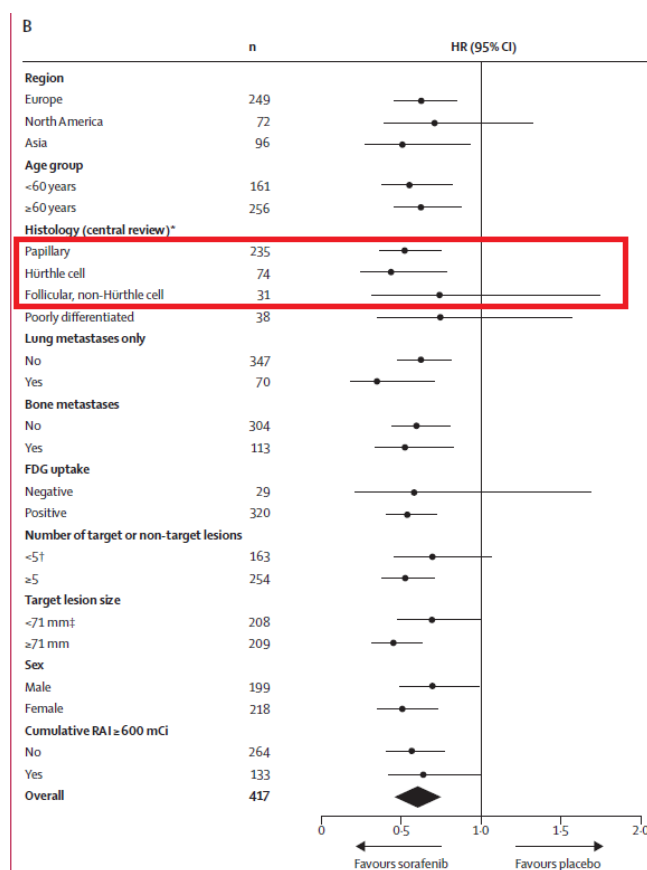
Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności sorafenibu vs placebo (PFS) - badanie DECISION rak zróżnicowany tarczycy

W badaniu zaprezentowano także wyniki w zależności od typu histopatologicznego zróżnicowanego raka tarczycy. Wyniki istotnie statystycznie raportowano w podgrupie z rakiem brodawkowatym: HR = 0,53, 95%CI:0,37; 0,75; oraz oksyfilnym: HR = 0,44, 95%CI:0,25; 0,78. Nie osiągnięto istotności statystycznej w podgrupie pacjentów z rakiem pęcherzykowatym: HR = 0,74, 95%CI:0,32; 1,74.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza w subpopulacjach, badanie DECISION

Typ histologiczny nowotworu	N	HR (95% CI)^
Brodawkowaty	235 (56%)	<b>0,53 (0,37; 0,75)</b>
Oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	74 (18%)	<b>0,44 (0,25; 0,78)</b>
Pęcherzykowaty nie z komórek Hürthle'a	31 (7%)	0,74 (0,32; 1,74)

^dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji Brose 2014



**Rysunek 2. Wyniki PFS – analiza w subpopulacjach**

#### Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

W analiz głównej badania DECISION (Brose 2014) odnotowano istotnie statystycznie, niższe o 44% prawdopodobieństwo dłuższego TTP w grupie pacjentów stosujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (11,1 mies. vs 5,7 mies., HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; p< 0,0001) (dane nieprzedstawione w tabeli).

#### Jakość życia

Ocenę jakości życia wśród pacjentów z badania DECISION przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Schlumberger 2013. Dodatkowo analitycy Agencji wykorzystali szczegółowe dane przedstawione w raporcie EUnetHTA 2015.

Zmianę jakości życia badano z zastosowaniem kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS w zaślepionej fazie badania. Analizie poddano odpowiedzi pacjentów przedstawione na początku badania oraz pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu. Odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%.

Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w ocenie jakości życia wg kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Różnice te wynosiły odpowiednio: -3,45 (95% CI: -5,45; -2,20), -0,07 (95% CI: -0,10; 0,04) oraz -6,75 (95% CI: -9,38; -4,13). W grupie placebo w całym okresie wyniki pozostawały zbliżone do wyjściowych.

Jednocześnie należy zauważyć, iż w publikacji Schlumberger 2013 nie określono minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. Minimal Clinically Difference) dla zmiany jakości życia ocenianej z zastosowaniem kwestionariuszy EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Biorąc pod uwagę raport NICE 2017, w którym wskazuje się jako istotne klinicznie zmiany o 0,10 do 0,12 punktów w skali EQ-5D oraz o min. 7 pkt w skali EQ-5D VAS, należy uznać uzyskane wyniki za nieistotne klinicznie.

Minimalna klinicznie istotna różnica dla wyników kwestionariusza FACT-G podana w raporcie NICE 2017 wynosi od -3 do -7, co wskazuje, iż wynik uzyskany w kwestionariuszu FACT-G osiągnął dolną granicę progu istotności klinicznej (-3,45).

Tabela 19. Wyniki analizy jakości życia, porównanie SOR vs. PLC

Kwestionariusz	SOR			PLC			MD (95% CI)	P
	n	Średnia (SD) baseline	Średnia (SD) w.k.	n	Średnia (SD) baseline	Średnia (SD) w.k.		
<b>FACT-G</b>	193	81 (15)	80,97 (13,93)*	194	82 (14)	76,88 (15,27)*	<b>-3,45 (-5,45 ; -2,20)**</b>	<b>0,0006</b>
<b>EQ-5D</b>	193	bd	0,69 (0,21)*	192	bd	0,763 (0,22)*	<b>-0,07 (-0,10; -0,04)**</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>EQ-5D VAS</b>	192	bd	67,62 (17,67)*	193	bd	73,71 (15,68)	<b>-6,75 (-9,38; -4,13)**</b>	<b>&lt;0,0001</b>

\*uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie raportu EUnetHTA 2015;

\*\*wartość przedziału ufności uzupełniona przez analityków Agencji na podstawie EUnetHTA 2015;

MD (ang. mean difference) – różnica średnich; SD (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe; w.k. – wartość końcowa; bd – brak danych

### Odpowiedź na leczenie

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść sorafenibu vs placebo w ocenie: odpowiedzi częściowej (PR), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było 24-krotnie wyższe dla ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej (RR= 24,61; 95%CI: 4,31; 142,89; p<0,0001), NNT= 9 (95%CI: 6; 14). W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi całkowitej, stąd na wynik ORR składały się tylko przypadki częściowej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią częściową wyniosła 10,2 miesiąca (95% CI: 7,4; 16,6).

W grupie SOR raportowano wyższy odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby (DCR) w porównaniu do grupy PLC (54% vs 34%). Wykazana różnica była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (RR= 1,60; 95%CI: 1,27; 2,02; p< 0,0001, NNT= 5; 95%CI: 4; 10).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie, SOR vs PLC, badanie DECISION

Punkt końcowy	SOR N=196 <sup>#</sup>	PLC N=201 <sup>#</sup>	SOR vs PLC		
	n (%)		RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT (95% CI)
Obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR (CR + PR)	24 (12,2)	1 (0,5)	<b>24,61 (3,36; 180,17) 0,0016</b>	<b>0,12 (0,07; 0,1) &lt;0,0001</b>	<b>9 (7; 15)</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie – CR	0	0	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – PR*	24 (12,2)	1 (0,5)	<b>24,61 (3,36; 180,17) 0,0016</b>	<b>0,12 (0,07; 0,1) &lt;0,0001</b>	<b>9 (7; 15)</b>
Stabilna choroba – SD <sup>^</sup> *	145 (74,0)	149 (74,1)	1 (0,89; 1,12), 0,973	0 (-0,09; 0,08), 0,973	-
Progresja choroby – PD*	20 (10,2)	46 (22,9)	<b>0,45 (0,27; 0,73), 0,001</b>	<b>-0,13 (-0,02; -0,05), 0,001</b>	<b>8 (19; 6)</b>
Wskaźnik kontroli choroby – DCR (CR + PR + SD)	106 (54,1)	68 (33,8)	<b>1,60 (1,27; 2,02) &lt;0,0001</b>	<b>0,20 (0,11; 0,30), 0,0001</b>	<b>5 (4; 10)</b>

<sup>#</sup>ocenę przeprowadzono w populacji, w której dokonano wyjściowej oceny wielkości guza oraz co najmniej jedną ocenę w okresie obserwacji;

<sup>^</sup>stabilizacja choroby utrzymująca się przez przynajmniej 4 tyg.;

\*obliczenia analityków Agencji na podstawie danych EUnetHTA 2015;

### Wyniki badań jednoramiennych

#### Przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące przeżycia całkowitego raportowano w 12 badaniach jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Najdłuższą medianę OS raportowano w retrospektywnym badaniu Dadu 2014. Mediana OS wyniosła 56 miesięcy u chorych z przerzutowym DTC w podgrupie otrzymującej sorafenib w początkowej dawce 800 mg/dobę. W drugiej podgrupie tego badania otrzymującej sorafenib w niższej dawce początkowej (głównie 400 mg/dzień) mediana przeżycia całkowitego była niemal o połowę krótsza, tj. 30 miesięcy. Mediana OS dla populacji całkowitej



badania wyniosła 39 miesięcy. W pozostałych badaniach retrospektywnych przeżycie było krótsze – mediana mieściła się w zakresie od 10 miesięcy (badanie Marotta 2013) do 28,38 miesięcy (Gallo 2015). Natomiast w badaniach Benekli 2014, Kim 2018 oraz Kim 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia. Mediana okresu obserwacji w badaniach Kim 2018 i Kim 2019 wynosiła odpowiednio 19,1 i 12,3 miesiące. Natomiast w publikacji Benekli 2014, nie podano informacji o czasie trwania obserwacji, wskazano jedynie, iż mediana czasu leczenia sorafenibem wyniosła (2–49 mies.)

W prospektywnych badaniach II fazy, najdłuższą medianę OS odnotowano w badaniu Kloos 2009, u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy leczonych sorafenibem i poddanych wcześniej chemioterapii (37,5 miesiąca). W podgrupie pacjentów z pęcherzykowym oraz oksyfilnym (z komórek Hurthle'a) rakiem tarczycy otrzymującej sorafenib mediana OS wyniosła 24,2 miesiące.

W uaktualnionej analizie badania Hoftijzer 2009 (publikacja Schneider 2012), wśród pacjentów DTC otrzymujących sorafenib raportowano medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 34,5 miesiąca, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej ok. 25 miesięcy. W badaniu Ahmed 2011 mediany przeżycia nie osiągnięto (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy).

Odsetek rocznych przeżyć w analizowanych badaniach wynosił od 41,1% w badaniu Marotta 2013 do 87% w badaniu Kloos 2009. Dwuletnie przeżycie odnotowano u 42,9% w badaniu Luo 2014 i 72% w próbie Ahmed 2011.

Podsumowując, mediana OS w populacji ogólnej pacjentów z DTC raportowana w badaniach bez randomizacji wynosiła od 10 do 39 miesięcy. Niemniej, ze względu na heterogeniczność metodologiczną włączonych badań (rodzaj, czas trwania, liczebność etc.) oraz różnice w charakterystyce uwzględnionej populacji, porównanie uzyskanych wyników jest w znacznym stopniu utrudnione.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby

Najdłuższe przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych sorafenibem odnotowano w retrospektywnym badaniu Benekli 2014 (n=14). Mediana wyniosła 21,3 miesięcy (95% CI: 5,8; 36,7). Niemniej nie podano czasu trwania obserwacji, natomiast mediana czasu trwania terapii sorafenibem wyniosła 15 miesięcy (zakres: 2–49). Pozostałych badaniach retrospektywnych dla których podano czas trwania okresu obserwacji (Kim 2019, Kim 2018, Capdevila 2012, Marotta 2013, Luo 2014) raportowana mediana PFS wynosiła od 8 do 14 miesięcy (najwyższa wartość została odnotowana w badaniu Kim 2019).

W badaniach prospektywnych II fazy najdłuższe przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych sorafenibem odnotowano w uaktualnionej analizie badania Hoftijzer 2009 (publikacja Schneider 2012). Mediana OS wyniosła ok 18 miesięcy (zakres 7; 29) - mediana okresu obserwacji ok. 25 mies. W badaniu opisanym w publikacji Gupta-Abramson 2008, nie odnaleziono informacji o czasie trwania okresu obserwacji.

W badaniu Kloos 2009 mediana PFS pacjentów wyniosła 4,5 miesiąca w łącznej subpopulacji 11 pacjentów z rakiem tarczycy z komórek Hurthla oraz pęcherzykowym (okres obserwacji: 32 miesiące). Dłuższą medianę PFS wykazano w podgrupie pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy nieleczonych chemioterapią – 16,0 miesięcy. W badaniu Ahmed 2011 nie osiągnięto mediany PFS (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy).

Podsumowując, długość mediany PFS notowana w większości badań jednoramiennych włączonych do analizy wyniosła od 8 do 14 mies. i była zbliżona do mediany PFS raportowanej w badaniu DECISION (10,8 mies.).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji u chorych w badaniach bez grupy kontrolnej**

Badanie – populacja	Analizowana populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	N	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji choroby	
				Mediana OS (95% CI) [mies.]	Przeżycie po czasie (95% CI)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12-mies. PFS (95% CI)
<b>Jednoramienne badania prospektywne, II fazy</b>							
<b>Ahmed 2011a</b> RAI - oporny DTC	podgrupa z DTC	19 (bd)	19	NO	12 mies.: 79% (bd) 24 mies.: 72% (bd)	NO	68% (bd)**
<b>Gupta-Abramson 2008</b>	podgrupa z DTC	bd (mediana czasu terapii: ok. 7 mies.)	27	Bd	bd	19,3* (bd)	bd

Badanie – populacja	Analizowana populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	N	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji choroby	
				Mediana OS (95% CI) [mies.]	Przeżycie po czasie (95% CI)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12-mies. PFS (95% CI)
przerzutowy, RAI oporny DTC							
<b>Hoftijzer 2009 (Schneider 2012)</b> RAI - oporny, przerzutowy lub miejscowo zaawansowany DTC	populacja całkowita	wstępna analiza: 14,5 (6,4-18,4)*	32	Bd	bd	13,3 (10,8; 15,6)*	bd
	chorzy z BM		14	Bd	bd	11,8 (8; 15,5)*	bd
	chorzy bez BM		18*	Bd	bd	15,9 (13,3; 18,4)*	bd
	populacja per-protocol	uaktualniona analiza: 25 (3,5-39)	26	34,5 (19; 50)	bd	18 (7; 29)	bd
	chorzy z BM		bd	23 (20; 26)	bd	12 (bd)^	bd
	chorzy bez BM		bd	NO	bd	20 (13; 27)	bd
<b>Kloos 2009</b> RAI – oporny DTC	chorzy z PTC nieleczeni chemioterapią	mediana czasu trwania terapii SOR: 14 miesięcy	33	23 (18; 34)	12 mies.: 87% (75%; 99%)	16 (8; 27,5)	59% (40%; 78%)
	chorzy z PTC leczeni chemioterapią	mediana czasu trwania terapii SOR: 10 miesięcy	8	37,5 (4; 42,5)	12 mies.: 63% (29%; 96%)	10 (4; 28)	47% (10%; 83%)
	chorzy z FTC lub HTC	mediana czasu trwania terapii SOR: 8 miesięcy	11	24,2 (11; 37,5)	12 mies.: 64% (38%; 90%)	4,5 (2; 16)	30% (5%; 55%)
<b>Obserwacyjne badanie prospektywne</b>							
<b>Marotta 2017</b> RAI – oporny DTC	populacja całkowita	17 (bd)	17	-	bd	12 (bd)	bd
<b>Badania retrospektywne</b>							
<b>Benekli 2014</b> Przerzutowy DTC	podgrupa z DTC	bd (mediana czasu trwania terapii SOR: 15 mies. (2–49 mies.))	14	NO	bd	21,3 (5,8; 36,7)	bd
<b>Gallo 2015</b> RAI - oporny, przerzutowy lub zaawansowany DTC	populacja całkowita	bd	20	28,38 (bd)	6 mies.: 89,06% 12 mies.: 65,77%	8,25 (bd)	48,86 (20,97)**
<b>Kim 2019</b> RAI - oporny, przerzutowy lub miejscowo zaawansowany DTC	populacja całkowita	19,1 (1,8-92,2)	85	NO#	bd	14,4 (1,6; 92,2)	bd
<b>Kim 2018</b> RAI oporny, zaawansowany DTC	populacja całkowita	mediana (IQR) 12,3 (6,1; 24,3)	98	NO	bd	9,7 (4,5; 16,7)	bd
<b>Capdevila 2012</b> RAI oporny, zaawansowany DTC	chorzy z DTC	11,5 (bd)	16	23,6 (bd)	bd	13,3 (6,28; 20,45)	bd
<b>Dadu 2014</b> RAI oporny,	populacja ogółem	bd	75	39 (17,9; 60,0)	bd	10 (5,1; 14,8)	bd

Badanie – populacja	Analizowana populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	N	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji choroby	
				Mediana OS (95% CI) [mies.]	Przeżycie po czasie (95% CI)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12-mies. PFS (95% CI)
zaawansowany DTC	grupa 1 (dawka SOR: 800 mg/dobę)	bd	51	56 (30,6; 81,3)	bd	11 (6,1; 15,8)	bd
	grupa 2 (dawka SOR < 800 mg/dobę)	bd	24	30 (16,1; 43,8)	bd	8 (5,8; 10,1)	bd
Luo 2014 RAI-oporny, przerzutowy DTC	populacja całkowita	bd	8	12,6 (bd)	12 mies.: 85,7% 24 mies.: 42,9%	9,2* (bd)	49,6%**
Marotta 2013 RAI oporny, zaawansowany DTC	populacja całkowita	15,5 (bd)	17	10,0 (bd)	12 mies.: 41,1% (bd)	9,2* (bd)	49,6%**
Massicotte 2014 Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany DTC	chorzy z DTC otrzymujący sorafenib	bd	39	Bd	bd	7,2 (bd)	bd
Jerkovich 2019 RAI-oporny DTC	SOR w 1 linii	bd (mediana czasu trwania leczenia: 11,2 mies. (4,8–79,6))	18	Bd	bd	16,5 (bd)	bd

\*obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

\*\*w badaniach Ahmed 2011 oraz Luo 2014 podano również 24-miesięczne PFS, które wyniosło odpowiednio 62,0% oraz 49,6%, dodatkowo w badaniu Gallo 2015 podano półroczne PFS, które wyniosło 81,43% (95% CI: 52,26%; 93,70%);

#w badaniu odnotowano 26 (30%) zgonów, mediana czasu do zgonu wśród tych chorych wyniosła 11,8 mies. (zakres: 1,8-32,2) miesięcy;

^w momencie analizy nie było możliwe oszacowanie 95% przedziału ufności ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń; autorzy zaznaczyli, że badanie nie było zaprojektowane w celu oszacowania PFS;

Skróty: SOR – sorafenib; DTC – zróżnicowany rak tarczycy, FTC – pęcherzykowy rak tarczycy; RAI – jod radioaktywny; BM – przerzuty w kościach; bd – brak danych; NO – nie osiągnięto

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa sorafenibu opracowane na podstawie danych raportowanych w analizie głównej badania DECISION (data odcięcia 31 sierpnia 2012 r. – publikacje Brose 2014 oraz Worden 2015).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu DECISION przeprowadzono na podstawie zdarzeń raportowanych w fazie podwójnie zaślepionej u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę sorafenibu. Mediana okresu leczenia wyniosła 10,6 mies. w grupie sorafenibu oraz 6,5 mies. w grupie placebo. Średnia dawka sorafenibu wynosiła 651 mg (SD=159).

#### Zgony

Nie wykazano IS różnic w częstości wystąpienia zgonów w grupie pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo. Odsetek zgonów raportowanych w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events) wyniósł 5,8% (12 przypadków) w grupie sorafenibu oraz 2,9% (6 przypadków) w grupie placebo: RR= 2,02 (95% CI: 0,77; 5,28), p = 0,15. Przyczyną 7 zgonów w ramieniu sorafenibu była choroba nowotworowa, w 2 nie ustalono przyczyny, natomiast w pozostałych 3 przypadkach przyczynę zgonu stanowiło zapalenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz zawał serca. W obu grupach leczenia po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem – zgon z powodu zawału serca w grupie sorafenibu oraz zgon z powodu krwiaka podtwardówkowego w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu DECISION raportowano istotnie statystycznie wyższe o 13% ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem u chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (98,6% vs 87,6% (RR= 1,13, 95% CI: 1,07; 1,20).

Ponadto, wyniki badania DECISION wskazują, iż u pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem): 37,2% vs. 26,2%, RR= 1,41, 95% CI: 1,06; 1,89;
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia: 18,8% vs 3,8%, 4,92, 95% CI: 2,41; 10,16;
- konieczności zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 64,3% vs 9,1%, RR= 7,07, 95% CI: 4,61; 11,02;
- konieczności wstrzymania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: 66,2% vs 25,8%, RR= 2,56, 95% CI: 2,01; 3,31.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 2\%$  chorych z grupy SOR należały: nowotwór wtórny (3,4%), duszność (2,9%), wysięk opłucnowy (1,9%). Nie wykazano IS różnic między ocenianą interwencją a komparatorem w zakresie częstości ich występowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 22 Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmian leczenia oraz zgony; badanie DECISION (Brose 2014)**

Punkt końcowy		n/N (%)		RR* (95% CI)	NNH (95% CI)
		SOR	PLC		
AEs ogółem		204/207 (98,6)	183/209 (87,6)	1,13 (1,07; 1,20)	10 (7; 16)
Ciężkie AEs	Ogółem	77/207 (37,2)	55/209 (26,3)	1,41 (1,06; 1,89)	10 (6; 52)
	Nowotwór wtórny	9/207 (3,4)	4/209 (1,9)	2,27 (0,75; 6,87)	-
	Duszność	7/207 (2,9)	6/209 (2,9)	1,18 (0,42; 3,29)	-
	Wysięk opłucnowy	6/207 (1,9)	4/209 (1,9)	1,51 (0,47; 4,94)	-
Wstrzymanie leczenia z powodu AEs		137/207 (66,2)	54/209 (25,8)	2,56 (2,01; 3,31)	3 (3; 4)
Zakończenie leczenia z powodu AEs		39/207 (18,8)	8/209 (3,8)	4,92 (2,41; 10,16)	7 (5; 11)
Zmniejszenie dawki z powodu AEs		133/207 (64,3)	19/209 (9,1)	7,07 (4,61; 11,02)	2 (2; 3)
Zgon (który wystąpił podczas leczenia, ang. <i>treatment-emergent</i> )		12/207 (5,8)	6/209 (2,9)	2,02 (0,80; 5,12)	-

AE – zdarzenie niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u powyżej 2% chorych.

Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo to: zespół ręka-stop, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT. W badaniu najczęściej raportowano zespół ręka-stop (20,3% SOR vs 0,0% PLC), RR = 85,82 (95% CI: 9,04; 828,08).

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowane u >2% chorych z grupy SOR, badanie DECISION**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	NNH (95% CI)
	SOR	PLC		
Zespół ręka-stop	42/207 (20,3)	0/209 (0,0)	85,82 (9,04; 828,08)	5 (4; 7)
Biegunka	12/207 (5,8)*	2/209 (1,0)	6,06 (1,54; 24,01)	21 (12; 63)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	NNH (95% CI)
	SOR	PLC		
Wysypka lub złuszczenie skóry	10/207 (4,8)	0/209 (0,0)	21,20 (2,16; 210,47)	21 (12; 38)
Zmęczenie	12/207 (5,8)*	3/209 (1,4)	4,04 (1,25; 13,19)	23 (12; 114)
Utrata masy ciała	12/207 (5,8)	2/209 (1,0)	6,06 (1,54; 24,01)	21 (12; 63)
Nadciśnienie tętnicze	20/207 (9,7)	5/209 (2,4)	4,04 (1,61; 10,25)	14 (9; 35)
Zmniejszenie łaknienia	5/207 (2,4)	0/209 (0,0)	11,11 (1,09; 113,97)	42 (19; 172)
Hipokalcemia	19/207 (9,2)*	3/209 (1,4)*	6,39 (2,06; 20,06)	13 (8; 27)
Wzrost aktywności ALT	6/207 (2,9)*	0/209 (0,0)	13,13 (1,31; 133,27)	35 (17; 95)
Duszność	10/207 (4,8)	6/209 (2,9)*	1,68 (0,65; 4,39)	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; NS nieistotne statystycznie

W tabeli poniżej zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące u > 10% chorych stosujących sorafenib w badaniu DECISION.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie sorafenibu należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu, redukcji jego dawki oraz całkowitego wycofania z leczenia. Poza występowaniem kaszlu, bólu pleców i kończyn oraz duszności (dla których nie wykazano IS różnic między grupami), wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u > 10% chorych występowały IS częściej w ramieniu ocenianej interwencji.

**Tabela 24. Zdarzenia niepożądane (jakiegokolwiek stopnia) raportowane u >10% chorych z grupy SOR, porównanie SOR vs PLC, badanie DECISION (Brose 2014)**

Poszczególne AE	Interwencja, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	RR (95% CI)*, p	RD (95% CI), p / NNH
Zespół ręka-stopa	158/207 (76,3%)	20/209 (9,6%)	7,98 (5,22; 12,18), <0,0001	0,67 (0,60; 0,74), < 0,0001 NNH = 2 (2; 2)
Biegunka	142/207 (68,6%)	32/209 (15,3%)	4,48 (3,21; 6,24), <0,0001	0,53 (0,45; 0,61), < 0,0001 NNH = 2 (2; 3)
Łysienie	139/207 (67,1%)	16/209 (7,7%)	8,77 (5,43; 14,18), <0,0001	0,59 (0,52; 0,67), 0,0001 NNH = 2 (2; 2)
Wysypka lub złuszczenie skóry	104/207 (50,2%)	24/209 (11,5%)	4,38 (2,93; 6,53), <0,0001	0,39 (0,31; 0,47), 0,0001 NNH = 3 (3; 4)
Zmęczenie	103/207 (49,8%)	53/209 (25,4%)	1,96 (1,50; 2,57), <0,0001	0,24 (0,15; 0,33), 0,0001 NNH = 5 (3; 7)
Utrata masy ciała	97/207 (46,9%)	29/209 (13,9%)	3,38 (2,34; 4,88), <0,0001	0,33 (0,25; 0,41), 0,0001 NNH = 4 (3; 5)
Nadciśnienie tętnicze	84/207 (40,6%)	26/209 (12,4%)	3,26 (2,20; 4,85), <0,0001	0,28 (0,20; 0,36), 0,0001 NNH = 4 (3; 5)
Zmniejszenie łaknienia	66/207 (31,9%)	10/209 (4,8%)	6,66 (3,53; 12,60), <0,0001	0,27 (0,20; 0,34), 0,0001 NNH = 4 (3; 5)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	48/207 (23,2%)	7/209 (3,3%)	6,92 (3,21; 14,94), < 0,0001	0,20 (0,14; 0,26), 0,0001 NNH = 6 (4; 8)
Świąd	44/207 (21,3%)	22/209 (10,5%)	2,02 (1,26; 3,24), 0,0037	0,11 (0,04; 0,18), 0,0025 NNH = 10 (6; 27)
Nudności	43/207 (20,8%)	24/209 (11,5%)	1,81 (1,14; 2,87), 0,0117	0,09 (0,02; 0,16), 0,0095 NNH = 11 (7; 44)
Ból głowy	37/207 (17,9%)	15/209 (7,2%)	2,49 (1,41; 4,40), 0,0017	0,11 (0,04; 0,17), 0,0008 NNH = 10 (6; 23)
Kaszel	32/207 (15,5%)	32/209 (15,3%)	1,01 (0,64; 1,58), 0,9666	0,00 (-0,07; 0,07), 0,9666
Zaparcia	31/207 (15,0%)	17/209 (8,1%)	1,84 (1,05; 3,22), 0,0325	0,07 (0,01; 0,13), 0,0283 NNH = 15 (8; 138)
Duszność	30/207 (14,5%)	28/209 (13,4%)	1,08 (0,67; 1,74), 0,7471	0,01 (-0,06; 0,08), 0,7470

Poszczególne AE	Interwencja, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	RR (95% CI)*, p	RD (95% CI), p / NNH
Neuropatia czuciowa	30/207 (14,5%)	13/209 (6,2%)	2,33 (1,25; 4,34), 0,0077	<b>0,08 (0,02; 0,14), 0,0052</b> NNH = 13 (8; 41)
Ból brzucha inaczej nie określony	29/207 (14,0%)	8/209 (3,8%)	3,66 (1,71; 7,82), 0,0008	<b>0,10 (0,05; 0,16), 0,0002</b> NNH = 10 (7; 21)
Ból kończyn	28/207 (13,5%)	18/209 (8,6%)	1,57 (0,90; 2,75), 0,1141	0,05 (-0,01; 0,11), 0,1093
Inne zdarzenia dermatologiczne	27/207 (13,0%)	5/209 (2,4%)	<b>5,45 (2,14; 13,88), 0,0004</b>	<b>0,11 (0,06; 0,16), &lt; 0,0001</b> NNH = 10 (7; 18)
Zmiana głosu	25/207 (12,1%)	6/209 (2,9%)	<b>4,21 (1,76; 10,04), 0,0012</b>	<b>0,09 (0,04; 0,14), 0,0003</b> NNH = 11 (8; 24)
Gorączka	23/207 (11,1%)	10/209 (4,8%)	<b>2,32 (1,13; 4,76), 0,0213</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11), 0,0164</b> NNH = 16 (9; 87)
Wymioty	23/207 (11,1%)	12/209 (5,7%)	1,94 (0,99; 3,79), 0,0538	<b>0,05 (0,00; 0,11), 0,0478</b> NNH = 19 (10; 1925)
Ból pleców	22/207 (10,6%)	22/209 (10,5%)	1,01 (0,58; 1,77), 0,9731	0,00 (-0,06; 0,06), 0,9731
Ból (nie sprecyzowany inaczej)	22/207 (10,6%)	16/209 (7,7%)	1,39 (0,75; 2,57), 0,2955	0,03 (-0,03; 0,09), 0,2924
Ból gardła oraz krtani	21/207 (10,1%)	8/209 (3,8%)	<b>2,65 (1,20; 5,85), 0,0158</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11), 0,0110</b> NNH = 16 (9; 69)
Inne zdarzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych	74/207 (35,7%)	35/209 (16,7%)	<b>2,13 (1,50; 3,04), 0,0001</b>	<b>0,19 (0,11; 0,27), 0,0001</b> NNH = 6 (4; 10)
Wzrost stężenia TSH w surowicy	69/207 (33,3%)	28/209 (13,4%)	<b>2,49 (1,68; 3,69), 0,0001</b>	<b>0,20 (0,12; 0,28), 0,0001</b> NNH = 6 (4; 9)
Hipokalcemia	39/207 (18,8%)	10/209 (4,8%)	<b>3,94 (2,02; 7,68), 0,0001</b>	<b>0,14 (0,08; 0,20), 0,0001</b> NNH = 8 (5; 13)
Wzrost aktywności ALT	26/207 (12,6%)	9/209 (4,3%)	<b>2,92 (1,40; 6,07), 0,0042</b>	<b>0,08 (0,03; 0,14) 0,0022</b> NNH = 13 (8; 34)
Wzrost aktywności AST	23/207 (11,1%)	5/209 (2,4%)	<b>4,64 (1,80; 11,98), 0,0015</b>	<b>0,09 (0,04; 0,13), 0,0003</b> NNH = 12 (8; 26)



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki końcowe badania DECISION (data odcięcia: 30 sierpnia 2017, czas trwania badania ok. 8 lat) raportowane na stronie rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

#### Dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego

Odnosnie wartości mediany przeżycia wskazano, iż ze względu na niekompletność danych (cenzorowanie danych) nie było możliwości jej oszacowania. W związku z tym, przedstawiono dane dotyczące odsetka zgonów w grupie SOR oraz grupie placebo odnotowanego po ok. 8 latach trwania badania. W momencie zakończenia badania w grupie SOR zmarło 52,7% pacjentów natomiast w grupie kontrolnej 54,8%. Różnica nie była istotna statystycznie. Jednocześnie należy zauważyć, iż ze względu na wysoki odsetek pacjentów z grupy placebo (ok. 77%), którzy rozpoczęli stosowanie sorafenibu powyższy wynik może być zakłócony.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Końcowe wyniki dotyczące śmiertelności pacjentów włączonych do badania DECISION raportowane na stronie rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (opracowane przez analityków Agencji)**

Punkt końcowy	SOR	PLC (PLC + SOR) <sup>#</sup>	HR (95% CI) (95%CI – model regresji Cox'a)
	n/N (%)		
Śmiertelność*	109**/207 (52,7)	115**/210 (54,8)	0,928 (0,713; 1,208)

\*dane zbierano do czasu zakończenia badania, tj. 30 sierpnia 2017 r.

\*\*obliczenia analityków Agencji na podstawie dostępnych danych

<sup>#</sup>ok. 77% pacjentów z grupy placebo po progresji rozpoczęło terapię sorafenibem

Skróty: SOR – sorafenib; PLC – placebo

#### Dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane w fazie podwójnie zaślepionej badania DECISION

##### Zgony

W trakcie randomizowanej fazy badania zmarło ok. 34,3% (71 osób) w grupie sorafenibu oraz 11,96% (25 osób) w grupie placebo. Różnica była istotna statystycznie na niekorzyść sorafenibu (RR = 2,87 (95% CI: 1,9; 4,34), p<0,001. Jednocześnie należy zauważyć, iż u pacjentów z grupy placebo progresja choroby następowała wcześniej niż w grupie interwencji. W związku z tym, pacjenci z grupy placebo wcześniej mogli wejść do fazy otwartej badania i rozpocząć leczenie sorafenibem, co w znacznym stopniu uniemożliwia interpretację uzyskanego wyniku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Liczba zgonów raportowana w fazie badania objętej randomizacją raportowane na stronie rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)\* (opracowane przez analityków Agencji)**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
	SOR	PLC		
Liczba zgonów	71/207 (34,30%)	25/209 (11,96%)	2,87 (1,9; 4,34), <0,001	0,22 (0,15; 0,3), <0,001

\*dane zbierano od momentu randomizacji do odślepienia

a - kontynuacja leczenia SOR po odślepieniu

b - zmiana PLC na SOR

Skróty: SOR – sorafenib; PLC – placebo

##### Zdarzenia niepożądane

Wyniki dotyczące obserwowanych zdarzeń niepożądanych były zbliżone do wyników uzyskanych w fazie głównej badania (Brose 2014).

Ryzyko występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych było IS wyższe w grupie interwencji w porównaniu do grupy placebo (RR=1,51 (95% CI: 1,07; 1,20), p=0,002). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 2\%$  chorych z grupy SOR należały: nowotwór wtórny (5,31%), duszność (3,86%) oraz wysięk opłucnowy (2,9%). Nie wykazano IS różnic między ocenianą interwencją a komparatorem w częstości występowania ww. zdarzeń.

Podobnie jak w analizie głównej badania do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy sorafenibu należały: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Powyższe zdarzenia obserwowano u ponad 40% leczonych sorafenibem.

**Tabela 27. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u >2% chorych z grupy SOR oraz pozostałe zdarzenia notowane w fazie podwójnie zaślepionej badania DECISION (clinicaltrials.gov) – opracowanie analityków Agencji**

Punkt końcowy		n/N (%)		RR* (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
		SOR	PLC			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	87/207 (42,03)	58/209 (27,8)	<b>1,51 (1,07; 1,20), 0,002</b>	<b>0,14 (0,05; 0,23), 0,002</b>	<b>10 (7; 16)</b>
	Nowotwór wtórny*	11/207 (5,31%)	6/209 (2,87%)	1,85 (0,7; 4,91), 0,216	0,02 (-0,01; 0,06), 0,208	-
	Duszność	8/207 (3,86%)	7/209 (3,35%)	1,15 (0,43; 3,12), 0,778	0,01 (-0,03; 0,04), 0,778	-
	Wysięk opłucnowy	6/207 (2,90%)	4/209 (1,91%)	1,51 (0,43; 5,29), 0,515	0,01 (-0,02; 0,04), 0,512	-
Pozostałe zdarzenia niepożądane		202/207 (97,58)	173/209 (82,78)	<b>1,18 (1,1; 1,26), &lt;0,001</b>	<b>0,15 (0,09;0,2), &lt;0,001</b>	<b>7 (5; 11)</b>

\*prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

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 erytrodyzestezji 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 28 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie
	Często	zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i ładu 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*

<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo często	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze
	Często	nagle zaczerwienienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	wyciek z nosa, dysfonia
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
	Często	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba refluksowa przełyku
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	ból mięśniowy
	Często	ból stawów, skurcze mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	niewydolność nerek, białkomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Często	zaburzenia erekcji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka
	Często	astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych
<b>Badania diagnostyczne</b>	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

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 przełyku.
- 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. Na spotkaniu w lipcu 2019 roku (8-11 lipca) ostatecznie zatwierdzono poprawki do charakterystyk produktów leczniczych dla inhibitorów VEGF, w tym sorafenibu, wprowadzające ostrzeżenie o możliwości wystąpienia rozwarstwienia tętnic i tętniaków podczas leczenia tymi produktami.

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

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

- 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.

### **4.3. Komentarz Agencji**

W wyniku przeglądu odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie DECISION), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (produkt Nexavar) w porównaniu do placebo u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w tym rakiem brodawkowatym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a oraz pęcherzykowym.

Mediana przeżycia całkowitego dla okresu odcięcia danych w analizie głównej nie została osiągnięta i nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą sorafenib vs placebo w przeżyciu całkowitym (odcięcie danych 31 sierpnia 2012 r.). Ze względu na zastosowanie w badaniu cross-over, zgodnie z którym większość pacjentów stosujących placebo mogła rozpocząć terapię sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby, nie było możliwości zbierania dalszych danych dotyczących przeżycia w ramach randomizacji. W związku z powyższym w celu oceny wpływu sorafenibu na przeżycie pacjentów zastosowano metody korygujące efekt cross-over. Przy ich zastosowaniu prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w ramieniu sorafenibu było istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu placebo.

<sup>3</sup> M Chen, A Suzuki, S Thakkar, K Yu, C Hu, W Tong. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016, 21(4): 648-653, <https://www.fda.gov/ScienceResearch/BioinformaticsTools/LiverToxicityKnowledgeBase/ucm604985.htm>

W najnowszej aktualizacji OS (abstrakt Brose 2016) przedstawionej w AKL wnioskodawcy wskazano, iż różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie były istotne statystycznie, zarówno w analizie podstawowej, jak i po zastosowaniu metod korygujących.

Podsumowując, należy mieć na uwadze, że znaczna część chorych z grupy placebo przeszła na leczenie sorafenibem w trakcie trwania badania, co zaburza wyniki analizy przeżycia całkowitego i w zasadzie może uniemożliwić ich wiarygodną interpretację.

Mediana OS w populacji pacjentów z DTC raportowana w badaniach bez grupy kontrolnej była zróżnicowana - od 10 do 39 miesięcy. W najnowszym badaniu Kim 2019, raportującym dane dotyczące rzeczywistej praktyki medycznej, mediana przeżycia nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji 19,1 mies.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DECISION była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu PFS u pacjentów poddanych leczeniu sorafenibem w porównaniu do grupy placebo (10,8 vs 5,8 mies.) w populacji całkowitej badania oraz subpopulacjach z rakiem brodawkowatym oraz oksyfilnym z komórek Hurthle'a. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w najmniej licznej z analizowanych subpopulacji tj. u pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy.

Brak jest danych pozwalających na potwierdzenie związku PFS z przeżyciem całkowitym w ocenianej populacji, na co wpływa stosunkowo długi naturalny czas przeżycia chorych, nawet z zaawansowaną chorobą. W publikacji Jarzab 2018 wskazano, iż odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym wynosi ok. 66%. Natomiast w badaniu Iwasaki 2019 przedstawiono wyniki dotyczące mediany przeżycia pacjentów z nieresekcyjnym, przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych - TKI po progresji choroby (w tym sorafenibem u 28% pacjentów). Mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie wyniosła 22,2 lata (95% CI: 8,85; 35,57). Medianę u pacjentów nieleczonych oszacowano na poziomie 5,61 lat (95% CI: 2,18; 9,04). Różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa sorafenibu, w analizie głównej badania DECISION raportowano większą liczbę zgonów w grupie sorafenibu niż w grupie kontrolnej w fazie randomizowanej, niemniej różnica nie była istotna statystycznie. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz przypadków zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych notowano w grupie interwencji. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla terapii sorafenibem: zespół ręka-stop, łysienie, wysypkę lub złuszczenie skóry, biegunkę oraz zmęczenie, zaburzenia łaknienia oraz utratę masy ciała, a także nadciśnienie tętnicze. Należy zauważyć, iż wyniki końcowe badania DECISION dotyczące obserwowanych zdarzeń niepożądanych raportowane w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pozostają zbliżone do wyników uzyskanych w fazie głównej badania.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono ogółem 10 przeglądów systematycznych (Yu 2019, Fleeman 2019, Donato 2018, Yang 2017, Kawalec 2016, Gruber 2015, Blair 2015, Yang 2015, Hesselink 2015, McFarland 2014) nieuwzględnionych w opracowaniu przedłożonym do oceny w 2014 r.

Wyniki przeglądów Fleeman 2019, Donato 2018, Mc Farland 2014, Gruber 2015, Blair 2015 2014 oraz Hesselink 2015, w których przedstawiono ocenę skuteczności sorafenibu w porównaniu z placebo, są spójne z wynikami przeglądu wnioskodawcy w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Podkreślają one ograniczenia analizy OS przedstawionej w badaniu DECISION, wynikające z wysokiego crossover pacjentów. W przeglądach Yu 2019 oraz Kawalec 2016 przedstawiono wyniki porównania sorafenibu z innym inhibitorem kinazy tyrozynowej stosowanym w przedmiotowym wskazaniu, lenwatinibem, który nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka tarczycy. W przeglądach systematycznych Yang 2015 oraz Yang 2017 ocenie poddano częstość występowania zgonów związanych z leczeniem oraz ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami nowotworowymi, w tym pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy leczonych sorafenibem. Wykazano istotne statystyczne różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo.

W ramach podstawowych ograniczeń przedmiotowej analizy należy wskazać, iż kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego uwzględniają zarówno pacjentów z rakiem przerzutowym, jak i miejscowo zaawansowanym rakiem tarczycy: brodawkowatym, pęcherzykowym lub oksyfilnym z komórek Hurthle'a. Jednocześnie przerzutowy charakter choroby raportowano u 96% pacjentów włączonych do badania DECISION. Ponadto jedynie 8% pacjentów zakwalifikowanych do badania stanowili pacjenci z pęcherzykowym rakiem tarczycy. W związku z tym, dane dotyczące efektywności klinicznej sorafenibu w tych subpopulacjach są w znacznym stopniu ograniczone.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena opłacalności stosowania sorafenibu w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC), w warunkach polskich.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję Nexavar (sorafenib) porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

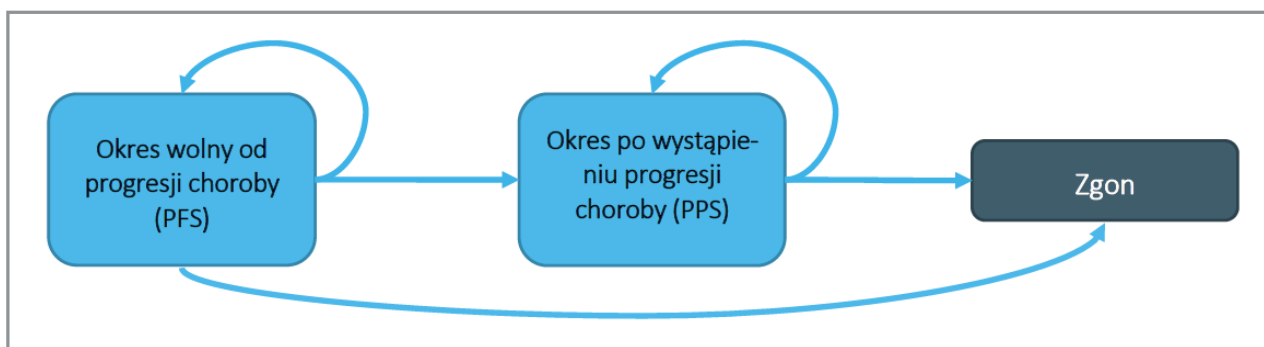
Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat od rozpoczęcia leczenia).

##### Model

W analizie wykorzystano model globalny, dostosowany do warunków polskich, wykonany w programie MS Excel. Wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned-survival model*, PSM). W odróżnieniu od modelu Markova, w którym rozkład kohorty szacowany jest na podstawie prawdopodobieństw przejść między stanami, model przeżycia podzielonego bezpośrednio szacuje proporcję pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w każdym cyklu modelu.

Wyodrębniono 3 główne stany modelu:

- okres wolny od progresji choroby (choroba stabilna);
- okres po wystąpieniu progresji choroby;
- zgon.



Rysunek 3. Struktura modelu (źródło: analiza wnioskodawcy)



Stanem, w którym kohorta znajduje się w momencie rozpoczęcia symulacji jest okres wolny od progresji. Model dopuszcza pozostanie w tym stanie, przejście do stanu po wystąpieniu progresji choroby lub zgon. Rozkład kohorty w poszczególnych stanach zdrowia modelowano w oparciu o przebieg krzywych PFS oraz OS z badania DECISION. Krzywa czasu trwania leczenia ToT (ang. *time on therapy*) posłużyła do wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających w danym punkcie czasowym na terapii.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące parametrów analizy podstawowej wykorzystanych w analizie CUA wnioskodawcy.

Do głównych parametrów modelu kosztów-użyteczności należą: parametry określające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowia (krzywa OS i PFS), użyteczności w okresie wolnym od progresji choroby oraz po progresji choroby oraz koszty leków, monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, świadczeń nielekowych i zużyte zasoby.

#### Skuteczność kliniczna

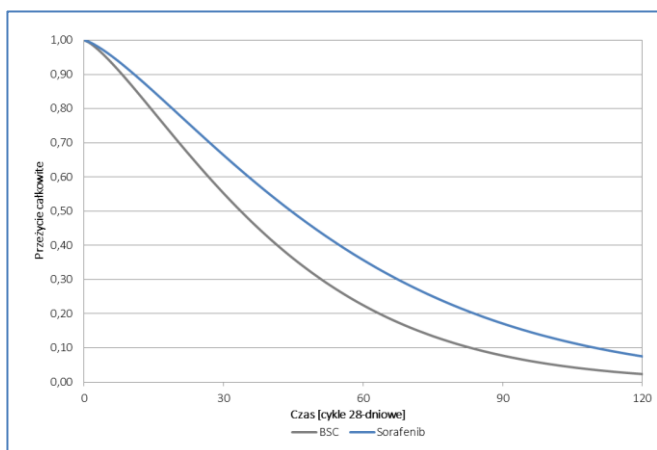
Podstawową miarę wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), oszacowane w oparciu o analizę przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem.

#### Przeżycie całkowite (OS)

Ze względu na ograniczony okres obserwacji przeżycia w badaniu DECISION (w momencie odcięcia danych nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego), wnioskodawca modelował długookresową skuteczność porównywanych terapii. W analizie podstawowej uznano rozkład Weibulla za najlepiej dopasowany do uzyskanych w badaniu danych oraz najlepiej odzwierciedlający praktykę kliniczną.

Wyniki analizy przeżycia w populacji ITT w badaniu DECISION są zakłócone ze względu na dopuszczone w badaniu przechodzenie pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu u nich progresji. W związku z tym, uzyskane wyniki skorygowano o wpływ *cross-over* przy użyciu metody RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) oraz IPE (ang. *Iterative Parameter Estimation*).

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął wyniki analizy przeżycia skorygowanej metodą RPSFT z *interim-analysis* z punktem odcięcia danych w maju 2013 r.

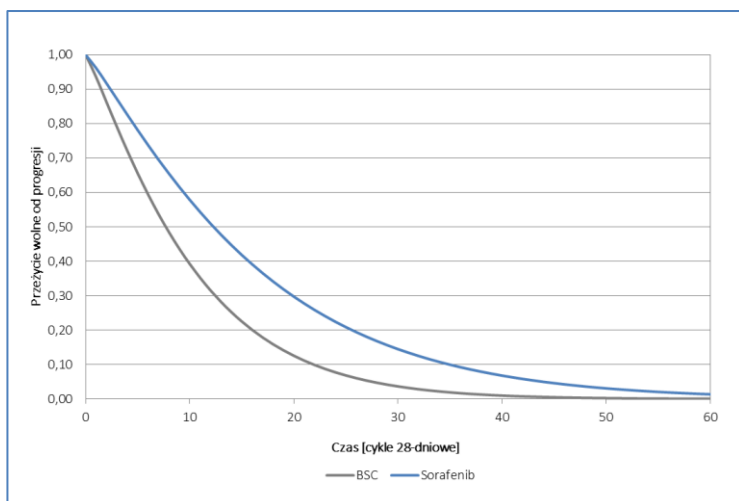


Rysunek 4. Krzywe przeżycia całkowitego w grupach SOR i BSC (źródło: analiza wnioskodawcy)

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu DECISION wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sorafenibu w odniesieniu do PFS w populacji ITT: 10,8 miesiące vs 5,8 miesiąca, HR=0,59 (95% CI: 045,076, p<0,0001).

W modelu ekonomicznym przyjęto nieskorygowane dane PFS, do których dopasowano krzywe parametryczne. Wnioskodawca jako najbardziej uzasadniony klinicznie uznał rozkład Weibulla.



Rysunek 5. Krzywe przeżycia wolnego od progresji w grupie SOR oraz BSC (źródło: analiza wnioskodawcy)

### Czas trwania leczenia (ToT)

Aby oszacować czas trwania leczenia, wnioskodawca posłużył się krzywą PFS przekalowaną w taki sposób, aby ogólny przebieg trwania leczenia był zgodny z przebiegiem przeżycia do progresji. Obok progresji, dyskontynuacja leczenia może nastąpić poprzez wystąpienie zdarzeń niepożądanych czy ze względu na decyzję pacjenta.

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu DECISION wynosiła 10,6 miesięcy (IQR: 5,3; 15,7) w ramieniu SOR oraz 6,5 miesięcy (IQR: 3,3-12,9) w ramieniu BSC.



Rysunek 6. Porównanie krzywych ToT oraz PFS wykorzystanych w analizie (źródło: analiza wnioskodawcy)

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu przyjęto użyteczności stanów zdrowia zgodnie z wynikami oceny jakości życia przeprowadzonej w badaniu DECISION przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania DECISION, przyjęte w analizie wnioskodawcy

Stan zdrowia	Strategia leczenia	Użyteczność (EQ-5D) średnia [SE]
Choroba stabilna	sorafenib	██████████
	BSC	██████████
Progresja choroby	sorafen b/BSC	██████████

### Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono koszt sorafenibu, koszt podania, diagnostyki i monitorowania terapii w ramach wnioskowanego programu lekowego, koszt rutynowej opieki (BSC), koszt świadczeń nielekowych oraz koszt

leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, dla których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania.

#### Koszty ocenianej interwencji oraz BSC

W związku z wnioskowaniem o refundację leku Nexavar w ramach programu lekowego, koszty sorafenibu są takie same dla perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca w ramach kosztów stosowania najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care) przyjął koszty substancji wskazanych przez ankietowanego eksperta, według którego w ramach BSC stosowane są bisfosfoniany, leki przeciwbólowe, hormony tarczycy, leki steroidowe.

Wnioskodawca do oszacowań przyjął koszty następujących substancji czynnych: pamidronian disodowy, kwas zolendronowy, lewotyrosyna, diklofenak, tramadol, morfina, prednizon. Ze względu na fakt, że sorafenib stanowi terapię dodaną do BSC, koszty leków naliczono w obu analizowanych ramionach. Leczenie wspomagające stosowane jest zarówno przed, jak i po progresji choroby, w związku z czym wnioskodawca naliczył jego koszty w każdej fazie choroby.

Szczegółowe informacje zestawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 30. Koszty sorafenibu uwzględnione w analizie**

Wariant analizy	Cena za opakowanie	Cena za miligram substancji	Liczba zużytych miligramów na cykl	Koszty lekowe na cykl
Bez RSS	14 334,33	0,6399		11 664,56
Z RSS				

**Tabela 31. Pozostałe koszty przyjęte w analizie wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Wysokość kosztu [PLN]	Źródło
Koszt podania sorafenibu	108,16	Zarządzenie Prezesa NFZ DGL 007/2019
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	1 856,54	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Zarządzenia Prezesa NFZ DSOZ 022/2018 (dla cen scyntygrafii, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego)</li> <li>Cenniki komercyjne wybranych świadczeniodawców (dla pozostałych badań)</li> </ul>
Średni koszt leczenia AE w przeliczeniu na 1 cykl modelu (perspektywa płatnika)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W ramieniu sorafenibu: 25,21</li> <li>W ramieniu BSC: 4,40</li> </ul>	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz obwieszczenia MZ 27/06/2019, zarządzeń Prezesa NFZ oraz bazy mp.pl (dla leków nier refundowanych)
Koszt farmakoterapii w ramach BSC w fazie stabilnej choroby oraz po progresji (perspektywa płatnika) w przeliczeniu na 1 cykl	61,07	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz obwieszczenia MZ/27/06/2019
Koszty świadczeń nefarmakologicznych w ramach BSC w przeliczeniu na 1 cykl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba stabilna 115,89</li> <li>Progresja choroby 163,19</li> </ul>	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz zarządzeń Prezesa NFZ DSOZ 064/2018, DSOZ 022/2018, DSOZ 011/2019
Koszt radioterapii paliatywnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teleradioterapia paliatywna 3 279,01</li> <li>Hospitalizacja 2 582,23</li> </ul>	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz statystyk NFZ

#### **Dyskontowanie**

Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

## **5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy użyteczności kosztów porównującej SOR z BSC przedstawione przez wnioskodawcę.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania SOR vs BSC perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	SOR	Komparator	SOR	Komparator
<b>SOR vs BSC</b>				
Koszt sorafenibu [PLN]	173 464	0		
Koszt BSC [PLN]	9 743	9 756		
Całkowite koszty* [PLN]	187 494	9 799		
Efekty zdrowotne [QALY]**	2,46	1,96	2,46	1,96
Inkrementalne QALY	0,50		0,50	
Koszt inkrementalny [PLN]	177 695			
ICUR [PLN/QALY]	351 946			

\*w koszty całkowite, oprócz kosztów sorafenibu/BSC, wliczone są także koszty podania leku w programie lekowym, koszty diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych, które nie zostały szczegółowo przedstawione w tabeli

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla perspektywy NFZ stosowanie produktu leczniczego Nexavar w porównaniu do stosowania BSC [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania SOR vs BSC wyniósł [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany instrument ryzyka oraz 351 946 zł/QALY bez uwzględnienia proponowanego RSS [redacted]

Wyniki uzyskane w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta) są zbliżone do wyników uzyskanych z perspektywy NFZ i w związku z tym pominięto ich prezentację w niniejszej AWA.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową dla wnioskowanej technologii obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Nexavar, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 147 024 zł/QALY.

W perspektywie NFZ, w wariantcie uwzględniającym zaproponowany przez wnioskodawcę RSS progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS – [redacted]. Wyniki uzyskane w perspektywie wspólnej są zbliżone.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej omówiono wyniki z perspektywy płatnika, ze względu na niewielkie różnice w wynikach pomiędzy obiema analizowanymi perspektywami pominięto prezentację wyników analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej. Zaprezentowano symulacje analizy probabilistycznej wykonane przez analityków Agencji w modelu wnioskodawcy, ze względu na fakt, że w wersji tekstowej analizy wnioskodawca odniósł się jedynie do wyników uzyskanych z perspektywy wspólnej.

#### **Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant z RSS**

W wariantcie analizy uwzględniającym RSS najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu wykazano w wariantcie dotyczących alternatywnej wartości parametru HR dla przeżycia całkowitego w ramieniu BSC:

- przy przyjęciu HR z analizy końcowej przeżycia całkowitego wartości ICUR wynosiły [redacted]
- przy uwzględnieniu korekty cross-over metodą IPE – wartość ICUR wynosi [redacted]

Najwyższe odchylenia na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano w scenariuszach testujących ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera z badania DECISION dotyczących przeżycia całkowitego przy pomocy alternatywnych rozkładów parametrycznych (log-normalnego oraz log-logistycznego) – wartość ICUR [redacted] odpowiednio [redacted].

**Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant bez RSS**

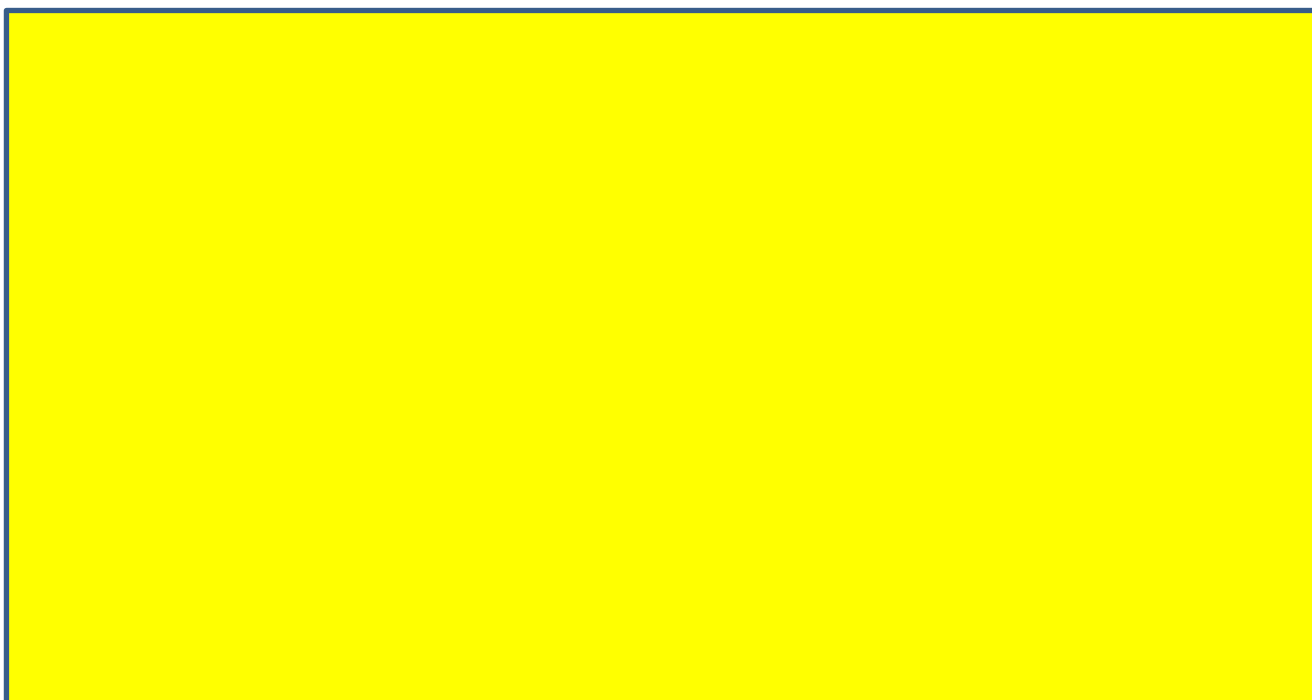
W wariacie analize bez uwzględnienia RSS najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu wynikały z:

- przyjęcia HR z końcowej analizy przeżycia – zmiana ta powoduje przyjęcie przez ICUR wartości 491 tys. zł/QALY
- uwzględnienia korekty *cross-over* metodą IPE – ICUR równy 544 tys. zł /QALY

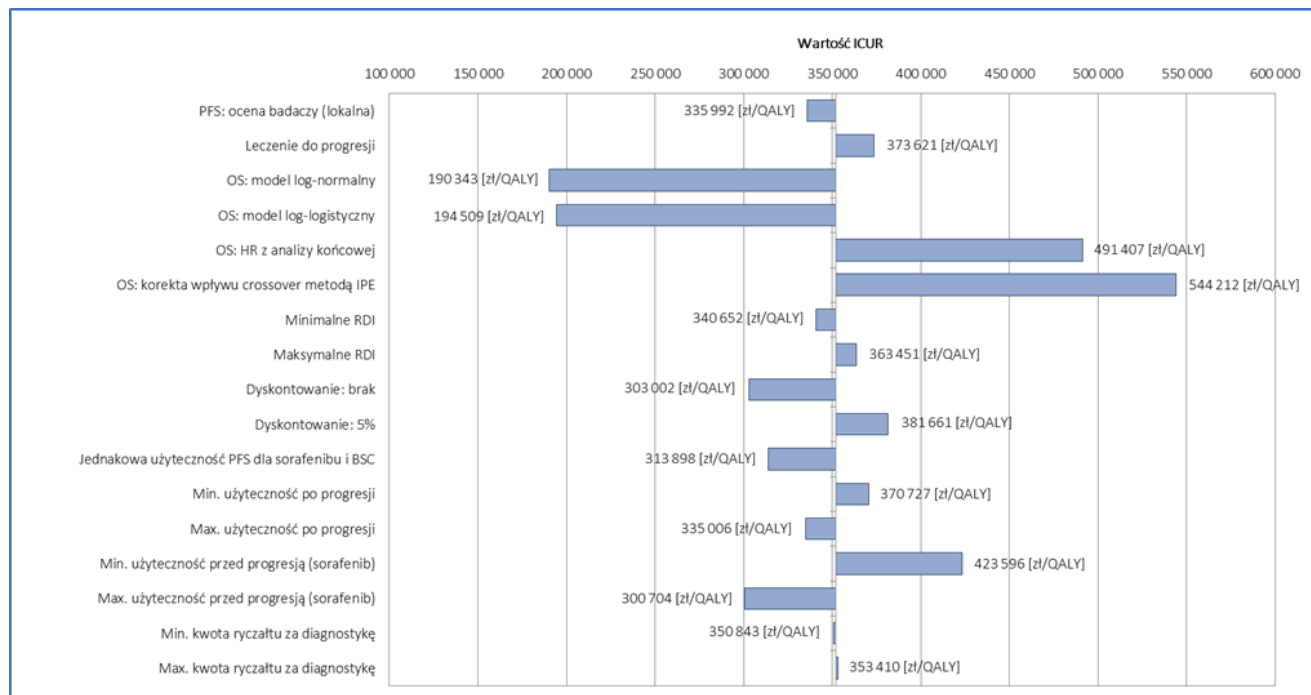
Odchylenia od wyników analizy podstawowej na korzyść sorafenibu wynikały z przyjęcia alternatywnych krzywych parametrycznych (log-normalna, log-logistyczna) dla przeżycia całkowitego – ICUR wyniósł odpowiednio 190 tys. zł/QALY oraz 195 tys. zł/QALY.

Na poniższych wykresach przedstawiono wpływ zmiany testowanych parametrów na wartość ICUR.

**Tabela 33. Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant z RSS**



**Tabela 34. Deterministyczna analiza wrażliwości – wariant bez RSS**



**Probabilistyczna analiza wrażliwości – wariant z RSS**



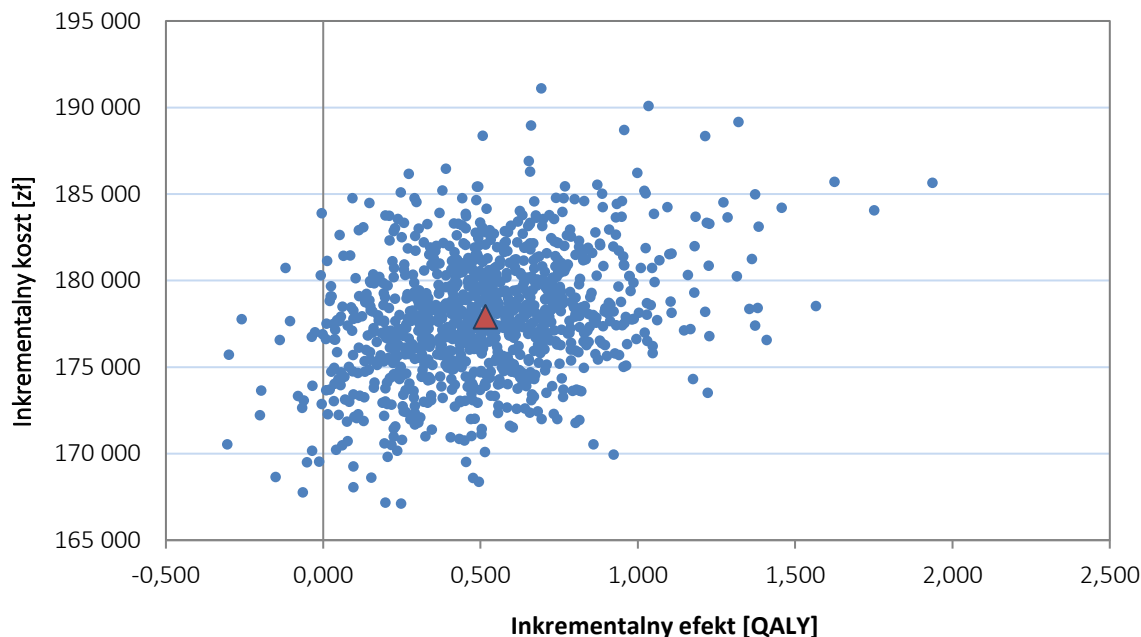
**Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności - wariant z RSS**

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej sorafenibu w wariantcie z RSS wynosi



**Probabilistyczna analiza wrażliwości – wariant bez RSS**





**Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności - wariant bez RSS**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej w wariacie bez RSS wynosi 345 230 zł/QALY i jest nieco niższy od wyniku analizy podstawowej (351 946 zł/QALY).

Przy aktualnym progu opłacalności kosztowej (147 024 zł/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej sorafenibu w wariacie bez RSS wynosi 2%.

Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, iż niewielki odsetek wyników znajduje się w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że istnieje nieduże prawdopodobieństwo, iż sorafenib jest technologią mniej efektywną i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo, lecz również zdominowaną.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta, dla analizowanej populacji nie jest aktualnie dostępne i refundowane leczenie inne niż leczenie podtrzymujące (BSC), przyjęte przez wnioskodawcę za komparator.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W badaniu bezpośrednio porównującym wnioskowaną technologię z komparatorem wykazano istotne statystycznie różnice m.in. w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji czy bezpieczeństwa obu terapii, w związku z czym zasadne jest przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności (30 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności został przeprowadzony w ramach analizy kosztów-użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybór zestawów użyteczności został uzasadniony.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	W analizie kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Ograniczenia modelu wskazane przez wnioskodawcę przytoczono w rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych modelu.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano model PSM (ang. partitioned survival model), tzw. model pola pod krzywą. Głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy.
- Wnioskodawca przyjął stosowanie sorafenibu w dawce 651 mg/dzień. Należy wskazać, że wnioskowany program lekowy zakłada stosowanie sorafenibu w dawce dobowej 800 mg. Zmniejszanie dawkowania zalecane jest w przypadku wystąpienia u pacjenta istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu DECISION, zmniejszenie dawki leku nastąpiło aż u 64% pacjentów, w związku z czym wydaje się, że założenie to jest uzasadnione. Przy przyjęciu dawkowania na poziomie 800 mg ICUR w perspektywie płatnika wzrasta o ok. 79 tys/QALY w wariancie bez RSS, natomiast w wariancie z RSS [redacted].

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Ze względu na występowanie w badaniu DECISION zakłócenia wyników analizy przeżycia całkowitego, spowodowanego przechodzeniem pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby (tzw. efekt crossover), w analizie podstawowej nie wykorzystano wyników analizy przeżycia w populacji ITT, lecz wyniki skorygowane o wpływ crossover, uzyskane w ramach przeprowadzonych post-hoc analiz wtórnych przeżycia.*
- Mediana przeżycia całkowitego w momencie tej analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym. (...) W doniesieniu konferencyjnym Brose 2016 odnaleziono najnowszą aktualizację OS z datą odcięcia danych w lipcu 2015 r., jednak również w tej analizie nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie były istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że znaczna część chorych (około 75% wg najnowszych danych) z grupy placebo przeszła na leczenie sorafenibem (cross-over), co zaburza wyniki oceny przeżycia całkowitego i w zasadzie może uniemożliwić ich wiarygodną interpretację.*
- W celu oszacowania przeciętnego czasu trwania leczenia sorafenibem wyznaczono krzywą ToT. Publikacje dotyczące badania DECISION (w szczególności Brose 2014) nie raportowały przebiegu tej krzywej, ani też krzywej TTD (czasu do przerwania leczenia, ang. Time to Treatment Discontinuation). Z tego powodu zdecydowano się skorzystać z krzywej PFS, którą przeskalowano w taki sposób,*

aby mediana czasu leczenia w modelu pokrywała się z medianą wyznaczoną w czasie badania DECISION.

- W analizie wykorzystano dane dotyczące przeżycia całkowitego z punktu odcięcia badania DECISION w maju 2013 roku (interim-analysis). Dostępne są wybrane dane (hazard względny dla placebo względem sorafenibu) dotyczące tego punktu końcowego badania z ostatecznej analizy przeżycia (punkt odcięcia lipiec 2015 r.). W analizie podstawowej nie wykorzystano jednak tych danych ze względu na potencjalne niespójności, które mogłyby wystąpić podczas wykorzystywania danych z różnych punktów odcięcia badania.
- Zużycie zasobów związanych z BSC określono na podstawie badania kwestionariuszowego z udziałem jednego eksperta klinicznego. Należy mieć na uwadze, że opinia pojedynczego eksperta nie musi odzwierciedlać standardów leczenia DTC w skali całego kraju.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Należy zwrócić uwagę na niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym – przeżycia całkowitego. Analitycy Agencji mają świadomość istnienia czynników zakłócających wiarygodne wnioskowanie o wpływie sorafenibu na przeżycie (przejście 75% pacjentów z ramienia BSC do ramienia sorafenibu oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby), jednakże podtrzymują swoje stanowisko, że w świetle braku bezpośrednich dowodów wskazujących na wydłużanie przeżycia u pacjentów stosujących sorafenib, jak i braku dowodów świadczących o korelacji PFS i OS, analiza wnioskodawcy powinna przedstawiać wariant zakładający brak wpływu sorafenibu na przeżycie całkowite pacjentów. Przy przyjęciu w modelu wnioskodawcy braku różnic w zakresie przeżycia całkowitego między porównywanymi ramionami, wnioskowana interwencja staje się technologią zdominowaną ( ██████████ )

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, polegającej na przetestowaniu wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, przetestowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizie poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził też walidację konwergencji, porównując uzyskane wyniki z wynikami pochodzącymi z innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących tego problemu zdrowotnego.

Dwie spośród odnalezionych publikacji (Carrasquilla-Sotomayor 2017, Erdal 2015) zawierały BSC jako komparator dla sorafenibu. W publikacji Wilson 2017 przedstawiono porównanie zarówno z BSC, jak i lenwatynibem, natomiast publikacja Tremblay 2016 dotyczyła tylko porównania z lenwatynibem.

W przypadku analizy Carrasquilla-Sotomayor 2017 (abstrakt), dotyczącej warunków kolumbijskich, uzyskane wyniki w postaci QALY wynosiły 2,41 w ramieniu sorafenibu oraz 1,74 w ramieniu dla BSC (wyniki uzyskane przez wnioskodawcę: 2,45 QALY – sorafenib, 1,96 QALY – BSC).

Wyniki analizy Erdal 2015 (abstrakt) wskazują na inkrementalne QALY sorafenib vs BSC 0,80 QALY (0,50 QALY w analizie wnioskodawcy). Wnioskodawca wskazuje, że różnica może wynikać między innymi z przyjęcia innego zestawu użyteczności stanów zdrowia (analiza Erdal 2015 dotyczy warunków tureckich). Wartość ICUR wyniosła \$30,5 tys (ok. 119 267 PLN).

Analiza Wilson 2017, dotycząca warunków amerykańskich, porównywała trzy interwencje: sorafenib, BSC oraz lenwatynib. Należy zwrócić uwagę na istotne różnice w przyjętych użytecznościach stanów zdrowia przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Porównanie przyjętych użyteczności stanów zdrowia w analizie wnioskodawcy oraz analizie Wilson 2017**

Użyteczność	Analiza Wilson 2017	Analiza wnioskodawcy (na podstawie badania DECISION)
użyteczność bazowa w stanie PFS	0,50	0,80

użyteczność w stanie PFS (sorafenib)	0,42	0,72
użyteczność w stanie po progresji	0,45	0,64

Przyjęte w analizie Wilson 2017 użyteczności stanów zdrowia, istotnie niższe niż przyjęte przez wnioskodawcę, przekładają się na uzyskanie 0,71 QALY w ramieniu BSC oraz 0,96 QALY w ramieniu sorafenibu. Inkrementalne QALY w analizie Wilson 2017 jest więc dwukrotnie niższe niż inkrementalne QALY pochodzące z analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę (0,25 vs 0,50).

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził także walidację zewnętrzną porównując wyniki modelowania z wynikami uzyskanymi w badaniach obserwacyjnych, przedstawionych w AKL.

**Tabela 37. Zestawienie wyników uzyskanych w procesie modelowania oraz wyników z badań obserwacyjnych**

Kategoria	Zakres z badań obserwacyjnych	Wyniki modelu ekonomicznego (analiza podstawowa)
mediana OS	10,0-37,5 miesięcy	31,0 miesięcy
mediana PFS	9,0-18,0 miesięcy	12,2 miesięcy

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Nexavar, stosowanego w monoterapii u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowatym, pęcherzykowatym, oksyfilnym z komórek Hurthle'a) opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie dożywoć (30 lat), porównującą sorafenib z leczeniem wspomagającym (BSC), w skład którego wchodziły zarówno technologie lekowe (pamidronian disodowy, kwas zolendronowy, lewotyroksyna, diklofenak, tramadol, morfina, prednizon), jak i nielekowe (radioterapia). Ze względu na fakt, że sorafenib stanowi terapię dodaną do BSC, koszty BSC naliczono w obu analizowanych ramionach.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy objęciu refundacją sorafenibu koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi z perspektywy NFZ [redacted] w wariancie z RSS oraz 351 946 zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki uzyskane w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta) są zbliżone do wyników uzyskanych z perspektywy NFZ i w związku z tym pominięto ich prezentację w niniejszej AWA.

W odniesieniu do progowej ceny zbytu netto, w perspektywie NFZ, w wariancie uwzględniającym zaproponowany przez wnioskodawcę RSS wynosi ona [redacted] natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS – 5 100,99 zł.

Analiza wrażliwości w wariancie analizy uwzględniającym RSS wykazała najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu w wariantach dotyczących parametru HR dla przeżycia całkowitego – wartości ICUR wynosiły [redacted] (HR z analizy końcowej przeżycia całkowitego) oraz [redacted] (HR wyznaczony na podstawie IPE). W wariancie analizy uwzględniającym RSS, najwyższe odchylenia na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano w scenariuszach testujących ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera z badania DECISION dotyczących przeżycia całkowitego przy pomocy alternatywnych rozkładów parametrycznych (log-normalnego oraz log-logistycznego) – wartość ICUR [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym – przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu DECISION nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy sorafenibem a BSC w odniesieniu do tego punktu końcowego. Analiza podstawowa wnioskodawcy oparta jest na wynikach skorygowanych o wpływ *cross-over* (który wystąpił u 75% pacjentów w ramieniu BSC), uzyskanych w ramach przeprowadzonych *post-hoc* wtórnych analiz przeżycia. Należy również podkreślić, że wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych świadczących o korelacji między PFS i OS.

Należy również wskazać, że w analizie przyjęto wartość HR dla przeżycia całkowitego na podstawie *interim-analysis* z punktu odcięcia maj 2013 r., mimo istnienia aktualniejszych danych dla tego parametru (punkt odcięcia lipiec 2015 r.). Wnioskodawca tłumaczy takie podejście brakiem możliwości odtworzenia krzywych przeżycia dla aktualniejszych danych. Należy jednak mieć na uwadze, że parametr ten w istotny sposób wpływa na wynik analizy ekonomicznej - testowanie przyjęcia aktualniejszej wartości tego parametru w ramach analizy wrażliwości wykazało [REDACTED].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Nexavar (sorafenib) w leczeniu zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.

##### **Perspektywa**

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika.

##### **Horyzont czasowy**

Ze względu na czas obowiązywania decyzji refundacyjnej przyjęto dwuletni horyzont czasowy (2020-2021).

##### **Kluczowe założenia**

Komparatorem dla wnioskowanej terapii w modelu wnioskodawcy jest BSC.

##### Scenariusz „istniejący”

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana ze środków publicznych, a wszyscy pacjenci leczeni są z zastosowaniem terapii objawowej i paliatywnej radioterapii.

Dodatkowo przedstawiono wariant, w którym technologia wnioskowana jest finansowana ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu dla części pacjentów ( ) w ramach RDTL, a pozostali pacjenci z populacji docelowej leczeni są z zastosowaniem terapii objawowej i paliatywnej radioterapii. Wyniki powyższej analizy zaprezentowano w dokumencie Analiza wpływu na budżet – aktualizacja wyników.

##### Scenariusz „nowy”

Scenariusz nowy prezentuje sytuację, w której Nexavar (sorafenib) jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle’a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD 10 C 73)”. W scenariuszu nowym sorafenib przejmuje udziały dotychczas stosowanych w populacji docelowej, opcjonalnych schematów leczenia: BSC i paliatywnej radioterapii.

##### **Warianty analizy**

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanej umowy podziału ryzyka.

Oprócz wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet (AWB), wnioskodawca przeprowadził również analizę scenariuszy skrajnych opartych na rocznym wzroście liczebności populacji docelowej. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### **Populacja**

Populację docelową dla sorafenibu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z raportów AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar u pacjentów z rakiem brodawkowatym (OT.422.47.2018), pęcherzykowym (OT.422.26.2019) i oksyfilnym (OT. 422.34.2019), opracowanych na podstawie opinii ekspertów. W związku z faktem, iż wszystkie podtypy zróżnicowanego raka



tarczycy kwalifikowałyby się do wnioskowanego programu lekowego, wnioskodawca zsumował liczebności pacjentów przedstawione w poszczególnych raportach.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w latach 2020-2021 dokonano oceny trendu zachorowalności na złośliwy nowotwór tarczycy ICD-10 C73 w Polsce na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2016. W wariantie podstawowym analizy wykorzystano trend liniowy dopasowania. Uzyskany na tej podstawie roczny wzrost liczebności populacji chorych na raka tarczycy przemnożono przez oszacowania populacji docelowej dokonane przez ekspertów Agencji. Uzyskany roczny wzrost liczebności populacji docelowej wyniósł około 5,2 pacjenta.

### **Przeływ pacjentów w modelu**

W analizie wnioskodawcy założono, iż pacjenci z populacji docelowej są włączani do programu stopniowo. W tym celu podzielono rok na cykle o długości 1 miesiąca i przyjęto, iż w każdym miesiącu leczenie rozpoczyna 1/12 docelowej rocznej liczby pacjentów. Zgodnie z powyższymi oszacowaniami w pierwszym roku terapię będzie rozpoczynało 12,51 pacjentów miesięcznie, natomiast w drugim roku 12,94.

Dodatkowo w analizie wyznaczono czas trwania terapii w oparciu o zmodyfikowaną krzywą PFS dopasowaną do danych z badania DECISION. Zgodnie z założeniami AWB przyjęto miesięczny czas trwania cyklu.

Ponadto, za opinią eksperta wnioskodawcy, przyjęto czas trwania radioterapii paliatywnej wynoszący 5-15 dni oraz założono, że każdy pacjent otrzymuje maksymalnie jeden kurs radioterapii.

Ze względu na uwzględnienie w modelu okresów choroby stabilnej i progresji choroby, na podstawie krzywych PFS i OS z modelu ekonomicznego dopasowanych do danych obserwacyjnych z badania DECISION, wyznaczono liczbę pacjentów przebywających w poszczególnych stanach choroby w każdym miesiącu rozważanego horyzontu czasowego. Szczegóły dotyczące modelowania krzywych OS, PFS oraz czasu trwania leczenia zaprezentowano w rozdziale 5.1.2 AE.

### **Koszty**

Do kategorii kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy należą:

- I. koszt sorafenibu,
- II. koszty podania leku w programie,
- III. koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- IV. koszty leczenia zdarzeń 3/4 stopnia,
- V. koszty rutynowej opieki w przypadku braku progresji, uwzględniające koszty BSC (farmakoterapii i świadczeń),
- VI. koszty rutynowej opieki w przypadku progresji, uwzględniające koszty BSC i świadczeń,
- VII. koszt radioterapii paliatywnej

Szczegółowe zestawienie wszystkich kosztów wykorzystanych w modelu AWB zaprezentowano w rozdziale 5.1.2 Analizy ekonomicznej z zastrzeżeniem, że w AWB przeliczono koszty wyznaczone w AE dla 28-dniowego cyklu na przyjętą w AWB długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc (30,44 dnia).

W modelu koszty BSC naliczane są również po zakończeniu terapii sorafenibem i radioterapią paliatywną.

### **Grupa limitowa**

Model zakłada zakwalifikowanie leku Nexavar do istniejącej grupy limitowej *1078.0 Sorafenib* – w ramach tej grupy refundowany jest wyłącznie sorafenib.

## **6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Liczebność populacji rozpoczynającej terapię lekiem Nexavar w wariantie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi 150 pacjentów w 1. roku oraz 155 w 2. roku analizy. Należy mieć jednak na uwadze, iż wnioskodawca prognozował liczbę pacjentów otrzymujących sorafenib w pierwszych 24 mies. z zastosowaniem modelowania, co umożliwiło wyszczególnienie liczby leczonych (wszystkich i nowych w danym roku), liczby miesięcznych cykli sorafenibu oraz liczby pacjento-miesiący spędzonych w stanie choroby stabilnej i progresji choroby. Zgodnie z powyższymi oszacowaniami w 1. roku refundacji lek będzie stosowało 150 pacjentów, natomiast w 2. roku refundacji 258 pacjentów. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 3.1.2 AWB wnioskodawcy. Minimalną i maksymalną liczebność populacji kwalifikującą się do leczenia preparatem Nexavar testowano odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku**	150 (145 – 154)	155 (145 – 163)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	150 (145 – 154)	155 (145 – 163)

\*zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę w ramach RDTL leczonych jest [redacted]. Wnioskodawca wskazał, iż jest to wartość szacunkowa, niemożliwa do walidacji, gdy brak jest oficjalnie publikowanych danych MZ i NFZ w tym zakresie. Zaprezentowane dane pochodzą jedynie z 4 ośrodków współpracujących z wnioskodawcą

\*\*liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku analizy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o ok. 10,1 mln PLN w 1. roku refundacji oraz o ok. 21,5 mln PLN w 2. roku refundacji.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Nexavar w populacji docelowej wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym ulegną zwiększeniu [redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty sorafenibu	0	0	0	0
Podanie leku w programie	0*	0*	0	0
Diagnostyka/monitorowanie w programie	0*	0*	0	0
Leczenia AE 3/4 st.	2 507	4 294	2 507	4 294
Rutynowa opieka (BSC, RTH)	500 334	854 891	500 334	854 891
Koszty sumaryczne łącznie	502 840	859 184	502 840	859 184
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty sorafenibu	10 131 156	21 324 914	[redacted]	[redacted]
Podanie leku w programie	93 941*	197 736*	93 941	197 736
Diagnostyka/monitorowanie w programie	139 854*	276 991*	139 854	276 991
Leczenia AE 3/4 st.	22 995	48 402	22 995	48 402
Rutynowa opieka (BSC, RTH)	165 162	592 032	165 162	592 032
Koszty sumaryczne łącznie	10 553 110	22 371 340	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty sorafenibu	10 131 156	21 324 914	[redacted]	[redacted]
Podanie leku w programie	93 941	197 736	93 941	197 736
Diagnostyka/monitorowanie w programie	139 854	276 991	139 854	276 991
Leczenia AE 3/4 st.	20 488	44 108	20 488	44 108

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Rutynowa opieka (BSC, RTH)	-335 171	-262 859	-335 171	-262 859
Koszty sumaryczne łącznie	10 050 269	21 512 156		

\*wg. Analityków Agencji, w wersji papierowej AWB wnioskodawcy przedstawiono nieprawidłowe dane

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów zostały zaczerpnięte z oszacowań przeprowadzonych w raportach Agencji dotyczących ratunkowego dostępu do sorafenibu we wskazaniach stanowiących składowe wskazania wnioskowanego, a następnie poddane modelowaniu. Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej oraz bardzo ogólny stopień sprawozdawania rozpoznania rak tarczycy przez NFZ, bez podziału na jego podtypy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi HTA i czasem trwania pierwszej decyzji administracyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W chwili obecnej pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na terapię jodem radioaktywnym pozbawieni są skutecznych form leczenia. Jediną dostępną opcją terapeutyczną jest najlepsza terapia wspomagająca, od której sorafenib będzie przejmował rynek w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące struktury i zmian w rynku są zgodne w przedłożonych analizach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Twierdzenia dotyczące obecnej sprzedaży wnioskowanego leku są zgodne z danymi NFZ w zakresie stosowania go w ramach istniejących programów lekowych. W odniesieniu do przyszłej sprzedaży leku w ramach proponowanego programu lekowego, nie ma możliwości zweryfikowania założeń wnioskodawcy na podstawie danych NFZ, ze względu na brak innych aktywnych terapii stosowanych w analizowanym wskazaniu oraz brak możliwości wyodrębnienia wnioskowanego wskazania z danych sprawozdawanych do NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty minimalny i maksymalny, uwzględniające inne niż w analizie podstawowej założenia odnośnie liczebności populacji oraz przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Niemniej nie oceniono wariantu, w którym przyjęto by brak różnic pomiędzy przeżyciem całkowitym pacjentów stosujących sorafenib a BSC.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wymienił żadnych ograniczeń analizy.

#### Ograniczenia według analityków Agencji:

- W analizie wnioskodawcy założono, iż pacjenci z populacji docelowej są włączani do programu równomiernie w kolejnych miesiącach. Biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby w tej populacji oraz fakt, iż obecnie [redacted] jest już leczonych sorafenibem w ramach RDTL, zdaniem analityków Agencji należałoby przyjąć, iż znaczna część pacjentów rozpocznie terapię sorafenibem w pierwszych miesiącach obowiązywania decyzji refundacyjnej.
- Model wnioskodawcy oparty jest na założeniach o wyższym przeżyciu całkowitym pacjentów stosujących sorafenib vs placebo, co nie znajduje potwierdzenia w wynikach analizy klinicznej. Niemniej powyższe założenie ma marginalny wpływ na wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w analizowanym horyzoncie analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie opinii eksperckich obarczone są niepewnością, niemniej brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na dokonanie nie budzących wątpliwości obliczeń, a dostępne wskaźniki epidemiologiczne sugerują, iż oszacowania te mogą być zbliżone do wartości rzeczywistych.
- W AWB wykorzystane zostały parametry skuteczności i wartości kosztów oszacowane w ramach AE wnioskodawcy, więc ograniczenia dotyczące powyższych założeń z AE niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W powyższym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ przyjęcia skrajnych wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją sorafenibu. W wariantcie minimalnym przyjęto taką samą liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. i 2. roku terapii na poziomie danych z opinii ekspertów, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto wykładniczy trend wzrostu populacji docelowej na poziomie 5,9%. Szczegóły dotyczące liczebności populacji przyjęte w wariantcie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Tabeli 38.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie minimalnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o ok. 9,7 mln PLN w 1. roku refundacji oraz o ok. 20,4 mln PLN w 2. roku refundacji, a w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Nexavar wydatki płatnika publicznego [redacted].

W wariantcie maksymalnym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o ok. 10,3 mln PLN w 1. roku refundacji oraz o ok. 22,3 mln

PLN w 2. roku refundacji, a w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego

Szczegółowe wyniki dla skrajnych wariantów analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Wariant minimalny i maksymalny oszacowań wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy – koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sumaryczne łącznie</b>	<b>10 050 269</b>	<b>21 512 156</b>		
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sorafenibu</b>	9 782 695	20 254 967		
<b>Podanie leku w programie</b>	90 710	187 815	90 710	187 815
<b>Diagnostyka/ monitorowanie w programie</b>	135 044	262 819	135 044	262 819
<b>Leczenia AE 3/4 st.</b>	19 784	41 911	19 784	41 911
<b>Rutynowa opieka (BSC, RTH)</b>	-323 643	-241 835	-323 643	-241 835
<b>Koszty sumaryczne łącznie</b>	<b>9 704 590</b>	<b>20 438 455</b>		
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sorafenibu</b>	10 389 897	22 119 374		
<b>Podanie leku w programie</b>	96 341	205 103	96 341	205 103
<b>Diagnostyka/ monitorowanie w programie</b>	143 426	287 514	143 426	287 514
<b>Leczenia AE 3/4 st.</b>	21 012	45 740	21 012	45 740
<b>Rutynowa opieka (BSC, RTH)</b>	-343 731	-278 470	-343 731	-278 470
<b>Koszty sumaryczne łącznie</b>	<b>10 306 944</b>	<b>22 309 403</b>		

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również deterministyczną analizę wrażliwością, w ramach której testował wpływ czynników takich jak: zmiana ceny sorafenibu, zmiany kosztów diagnostyki w programie lekowym, czas leczenia wyznaczony krzywą PFS oraz udział radioterapii w scenariuszu aktualnym. Przeprowadzona analiza wykazała stabilność wyników analizy wpływu na budżet. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 7.5.2. AWB wnioskodawcy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Przedłożona AWB wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku, dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez uwzględnienia RSS.

Analicyści Agencji nie zidentyfikowali ograniczeń, które w sposób znaczący wpływałyby na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki.

Populację docelową dla sorafenibu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”. Liczebność populacji w analizie wnioskodawcy oszacowano na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w raportach dotyczących ratunkowego dostępu do sorafenibu opracowanych przez AOTMiT. Oszacowania te obarczone są niepewnością, niemniej brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na dokonanie niebudzących wątpliwości oszacowań, a dostępne wskaźniki epidemiologiczne sugerują, iż oszacowania te mogą być zbliżone do wartości rzeczywistych.

Ograniczenie modelu stanowi również przyjęcie w AWB wnioskodawcy, iż pacjenci z populacji docelowej są włączani do programu równomiernie w kolejnych miesiącach. Biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby w tej populacji oraz fakt, iż obecnie [redacted] jest już leczonych sorafenibem w ramach RDTL, zdaniem analityków Agencji należałoby przyjąć, iż znaczna część pacjentów rozpocznie terapię sorafenibem w pierwszych miesiącach obowiązywania decyzji refundacyjnej.



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Nexavar we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie podstawowym i maksymalnym z uwzględnieniem RSS.

Zaproponowany mechanizm polega na:



Możliwość realizacji zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania jest bardzo mało prawdopodobna.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Treść projektu programu lekowego uzgodnionego z MZ [redacted] od programu uzgodnionego w 2014 r. (AOTM-OT-4351-41/2014).

Różnice przedstawiono w tabeli poniżej. W 2014 r. nie zgłoszono uwag do treści programu lekowego.

**Tabela 42. Porównanie zapisów programu lekowego z 2014 r. z obecnie proponowanym**

Rok	2019 r.	2014 r.
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z treścią programu lekowego zaakceptowanego w 2014 r. u pacjenta powinno zostać wykonane badanie histologiczne, potwierdzające rozpoznanie. [redacted]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego (brodawkowaty/pęcherzykowy/ oksyfilny – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.02.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Nexavar*, *sorafenib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje. Trzy z 4 rekomendacji było pozytywnych. Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, iż odstąpiono od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż sorafenib wraz z lenwatynibem stanowią jedyne opcje leczenia dla pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym. Wskazywano również na przewagę terapii sorafenibem nad placebo. W negatywnej rekomendacji kanadyjskiej eksperci zgłosili, iż nie mieli możliwości rozstrzygnięcia czy stosowanie sorafenibu wiąże się z istnieniem klinicznej wartości dodanej w porównaniu z placebo jednocześnie wyrazili zaniepokojenie spadkiem jakości życia i wysoką toksycznością sorafenibu oraz niepewnością w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo.

W odnalezionej w ramach prac nad AWA AOTM-OT-4351-41/2014 rekomendacji australijskiego PBAC w 2014 r. Nexavar otrzymał negatywną decyzję w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego, postępującego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym z powodu wysokiego i obciążonego niepewnością współczynnika ICER.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Nexavar (sorafenib)**

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
NICE, Wielka Brytania 2018	Zróżnicowany rak tarczycy po terapii jodem radioaktywnym	<p><b>Stanowisko:</b> Lenwatynib i sorafenib są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (pęcherzykowego, brodawkowego lub z komórek Hürthle'a) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej;</li> <li>• przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na opóźnienie podania dawki lub na modyfikację dawkowania).</li> </ul> <p>Lenwatynib i sorafenib są rekomendowane do stosowania jedynie w przypadku, gdy zostaną dostarczone zgodnie z umową podziału ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Lenwatynib 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 lenwatynibu, BSC stanowi jedyną formę terapii.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność sorafenibu (SOR) względem lenwatynibu (LEN). Wyniki badań klinicznych SOR vs placebo oraz LEN vs placebo wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie</p>	pozytywna

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		<p>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. Przy czym należy podkreślić, iż terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz brak obecnie innych dostępnych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu. Ponadto, analiza kosztów-efektywności nie uwzględnia bezpośrednich korzyści dla pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, tj. poprawy w zakresie nasilenia objawów.</p>	
<b>AWMSG Walia 2018</b>	Zróżnicowany rak tarczycy po terapii jodem radioaktywnym	Rekomendacja zgodna z rekomendacją NICE 2018	pozytywna
<b>HAS, Francja, 2015</b>	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany (brodawkowaty/ pęcherzykowy/ oksyfilny – z komórek Hürthle'a) rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	<p><u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Nexavar w ramach listy leków wydawanych przez farmaceutów i stosowanych w szpitalach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu Nexavar jest znacząca. Zapewnia on niewielką kliniczną wartość dodaną w zakresie skuteczności w analizowanym wskazaniu.</p>	pozytywna
<b>SMC, Szkocja 2015</b>	Postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	<p><u>Stanowisko:</u> Produkt leczniczy Nexavar (sorafen b) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS, u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia sorafenibem wykazała istotną klinicznie i statystycznie pięciomiesięczną poprawę w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z postępującym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na jod radioaktywny w porównaniu z placebo. Rekomendacja bierze pod uwagę korzyści z Patient Access Scheme, który uwzględnia poprawę stosunku kosztów do efektów zdrowotnych.</p>	pozytywna
<b>pCORD Kanada 2015</b>	Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym	<p><u>Stanowisko:</u> Eksperti pCORD nie rekomendują finansowania sorafenibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja jest negatywna, ponieważ komitet nie miał możliwości wnioskowania, iż stosowanie sorafenibu wiąże się z istnieniem klinicznej wartości dodanej w porównaniu z placebo. Eksperti uznali jednak, iż istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba zdrowotna w analizowanej populacji. Pomimo statystycznie istotnej poprawy w zakresie przeżycia bez progresji choroby, eksperci wyrazili zaniepokojenie spadkiem jakości życia i wysoką toksycznością sorafen bu oraz niepewnością w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo.</p>	Negatywny

BSC – najlepsza terapia wspomagająca, SOR – sorafen b, LEN – lenwatinib



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.12.2019 r., znak PLR.4600.1345.13.2019.KK (data wpływu do AOTMiT: 02.12.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Nexavar (sorafenibum), w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”. Wnioskodawca zaproponował włączenie leku do istniejącej grupy limitowej 1078.0 Sorafenib oraz przedstawił propozycję RSS.

Przedmiotowa technologia lekowa jest oceniana w Agencji w analizowanym lub w zbliżonym do analizowanego wskazania po raz szósty. W 2015 r. ocenie podlegała zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”.

### Problem zdrowotny

Raki zróżnicowane ( brodawkowaty, pęcherzykowy i rak z komórek Hürthle'a) tarczycy to nowotwory złośliwe wywodzące się z komórek pęcherzykowych. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2015 r. wynosiła 3529 osób, z czego około 605 u mężczyzn i 2924 u kobiet. W większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny i odznacza się dobrymi współczynnikami prognostycznymi. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. Około 5 –15% pacjentów staje się opornych na terapię jodem radioaktywnym(RAI). Rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na terapię jodem promieniotwórczym uznaje się za wskazanie rzadkie. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 –3,5 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające, argumentując, iż zdaniem eksperta ankietowanego przez AOTMiT w ramach prac nad analizą weryfikacyjną w 2014 r. oraz nad raportami RDTL w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia, gdyż dotychczas nie prowadzono w analizowanej grupie chorych aktywnego leczenia. W chwili obecnej w ramach refundacji we wskazaniu rak tarczycy dostępne są substancje stosowane w ramach chemioterapii: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Chemioterapia nie stanowi jednak odpowiedniego komparatora, gdyż wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w terapii zróżnicowanego raka tarczycy. Wytyczne jako produkt zalecany we wskazaniu postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, zróżnicowany rak tarczycy obok sorafenibu wymieniają również lenwatinib. Nie jest on jednak refundowany ze środków publicznych w Polsce. Tym samym wybór BSC jako komparatora dla sorafenibu stosowanego w analizowanym wskazaniu jest uzasadniony.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu wnioskodawcy odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie DECISION), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu (produkt Nexavar) w porównaniu do placebo u pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w tym rakiem brodawkowatym, oksyfilnym - z komórek Hürthle'a oraz pęcherzykowym.

W ramach analizy głównej raportowanej w publikacji pełnotekstowej Brose 2014 (data odcięcia sierpień 2012) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie oceny przeżycia całkowitego (HR=0,80, 95%CI: 0,54; 1,19, p=0,14). Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. Ze względu na możliwość zniesienia zaślepienia w obu grupach i rozpoczęcia stosowania sorafenibu w grupie kontrolnej w przypadku wystąpienia zdefiniowanej progresji choroby zastosowano dwie metody statystyczne korygujące wpływ cross-over. Po zastosowaniu metody RPFST (ang. Rank preserved structure failure time) różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej (HR=0,61, 95% CI:0,40; 0,94).



Dodatkowo, na stronie rejestru clinicaltrials.gov raportowano wyniki końcowe badania DECISION. Odnosnie wartości mediany przeżycia wskazano, iż ze względu na niekompletność danych (cenzorowanie danych) nie było możliwości jej oszacowania. W momencie zakończenia badania (po ok. 8 latach trwania badania) w grupie SOR zmarło 52,7% pacjentów natomiast w grupie kontrolnej 54,8%. Różnica nie była istotna statystycznie. Jednocześnie należy zauważyć, iż w trakcie trwania badania ok. 77% pacjentów z grupy placebo rozpoczęło terapię sorafenibem, co może istotnie zaburzać uzyskane wyniki.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów poddanych leczeniu sorafenibem w porównaniu do grupy placebo (10,8 vs 5,6 mies) w populacji całkowitej badania oraz subpopulacjach z rakiem brodawkowatym oraz oksyfilnym z komórek Hurhla'a. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w subpopulacji pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy. Ponadto raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść sorafenibu w ocenie czasu do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby. Wykazano IS różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia wg. kwestionariuszy FACT-G, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono również w 12 badaniach jednoramiennych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Mediana OS w populacji pacjentów z DTC raportowana w badaniach bez randomizacji wynosiła od 10 do 39 miesięcy. W najnowszym badaniu raportujących dane dotyczące rzeczywistej praktyki medycznej Kim 2019 mediana przeżycia nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji 19,1 mies.).

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono ocenę skuteczności sorafenibu w porównaniu z placebo, są spójne z wynikami przeglądu wnioskodawcy w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, w analizie głównej większą liczbę zgonów obserwowano w grupie sorafenibu niż w grupie kontrolnej (12 vs 6) w fazie randomizowanej badania, niemniej różnica nie była istotna statystycznie. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem raportowano u chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (98,6% vs 87,6% (RR= 1,13 (95%CI: 1,07; 1,20)). Ponadto, wyniki badania DECISION wskazują, iż u pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,41, 95% CI: 1,06; 1,89), zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia: (RR=4,92, 95% CI: 2,41; 10,16), zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=7,07, 95% CI: 4,61; 11,02), wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=2,56, 95% CI: 2,01; 3,31).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie stosujących terapię sorafenibem należą: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie dożywotnym (30 lat), porównującą sorafenib z leczeniem wspomagającym (BSC).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy objęciu refundacją sorafenibu koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi z perspektywy NFZ [redacted] w wariancie z RSS oraz 351 946 zł w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki uzyskane w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta) są zbliżone do wyników uzyskanych z perspektywy NFZ.

W odniesieniu do progowej ceny zbytu netto, w perspektywie NFZ, w wariancie uwzględniającym zaproponowany przez wnioskodawcę RSS wynosi ona [redacted] natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS – 5 100,99 zł. Wyniki w perspektywie wspólnej są zbliżone.

Analiza wrażliwości w wariancie analizy uwzględniającym RSS wykazała najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu w wariantach dotyczących parametru HR dla przeżycia całkowitego – wartości ICUR wynosiły [redacted] (HR z analizy końcowej przeżycia całkowitego) oraz [redacted] (HR wyznaczony na podstawie IPE). W wariancie analizy uwzględniającym RSS najwyższe odchylenia na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano w scenariuszach testujących ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera z badania DECISION dotyczących przeżycia całkowitego przy pomocy alternatywnych rozkładów parametrycznych (log-normalnego oraz log-logistycznego) – [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność odnośnie kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym – przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu DECISION nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy sorafenibem a BSC w odniesieniu do tego punktu końcowego. Analiza podstawowa wnioskodawcy oparta jest na wynikach skorygowanych o wpływ

crossover (który wystąpił u 75% pacjentów w ramieniu BSC), uzyskanych w ramach przeprowadzonych post-hoc wtórnych analiz przeżycia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie 2-letnich skutków finansowych refundacji leku Nexavar w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, iż wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczeni są za pomocą sorafenibu, jednak są włączani do programu stopniowo, w każdym miesiącu 1/12 populacji. Wielkość populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym wnioskodawca oszacował na 150 osób w I roku refundacji oraz 155 osób w II roku. Powyższe założenia stanowią ograniczenia analizy wnioskodawcy. Przede wszystkim biorąc pod uwagę niezaspokojone potrzeby w tej populacji oraz fakt, iż obecnie ponad 26 pacjentów jest już leczonych sorafenibem w ramach RDTL, zdaniem analityków Agencji należałoby przyjąć, iż znaczna część pacjentów z populacji docelowej rozpocznie terapię sorafenibem w pierwszych miesiącach obowiązywania decyzji refundacyjnej. Ponadto należy podkreślić brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby na dokonanie niebudzących wątpliwości oszacowań liczebności populacji docelowej. Niemniej dostępne wskaźniki epidemiologiczne sugerują, iż oszacowania przeprowadzone przez wnioskodawcę mogą być zbliżone do wartości rzeczywistych. Ponadto założenia analizy wpływu na budżet zostały oparte na założenia analizy ekonomicznej, stąd cechuje ją ona tymi samymi ograniczeniami.

Zgodnie z AWB wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS wzrosną o ok. 10,1 mln PLN w 1. roku refundacji oraz o ok. 21,5 mln PLN w 2. roku refundacji. W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego w wariancie podstawowym ulegną

Analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z treścią programu lekowego zaakceptowanego w 2014 r. u pacjenta powinno zostać wykonane badanie histologiczne, potwierdzające rozpoznanie.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje: NICE 2018, HAS 2015, SMC 2015, pCORD 2015 oraz informację AWMSG z 2018 r. o odstąpieniu od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż sorafenib wraz z lenwatynibem stanowią jedyne opcje leczenia dla pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię jodem radioaktywnym. Wskazywano również na przewagę terapii sorafenibem nad placebo. W negatywnej rekomendacji kanadyjskiej eksperci zgłosili, iż nie mieli możliwości rozstrzygnięcia czy stosowanie sorafenibu wiąże się z istnieniem klinicznej wartości dodanej w porównaniu z placebo jednocześnie wyrazili zaniepokojenie spadkiem jakości życia i wysoką toksycznością sorafenibu oraz niepewnością w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo.

W odnalezionej w ramach prac nad AWA AOTM-OT-4351-41/2014 rekomendacji australijskiego PBAC w 2014 r. Nexavar otrzymał negatywną opinię dotyczącą leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego,

postępującego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym z powodu wysokiego i obciążonego niepewnością współczynnika ICER.

**Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących z Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił informacji zawartych w notatkach ze spotkań PRAC, które odbyły się w dniu 4 grudnia 2014 r., w dniach 9-12 marca 2015 r. oraz 8-11 kwietnia 2019 r. dotyczących zgłoszeń ostrej uogólnionej krostkowicy u pacjentów stosujących sorafenib. Pominięto również informacje pochodzące ze spotkań PRAC, które odbyły się w dniach 26-29 stycznia 2018 r. dotyczących występowania u pacjentów stosujących sorafenib rozwarstwienia tętnic i tętniaków.</p>	TAK	-
<p>Analiza podstawowa AE zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W modelu elektronicznym nie ma możliwości edycji Makr. Ponadto w modelu elektronicznym nie przedstawiono Log-skumulowanych funkcji hazardu dla krzywych OS i PFS.</p>	NIE	Nie umożliwiono edycji makr.
<p>Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Pominięto istotny parametr modelu. Mianowicie ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy przeżycia całkowitego pomiędzy lekiem Nexavar a placebo w randomizowanym badaniu klinicznym, proszę o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości założenia o braku różnic pomiędzy analizowaną technologią a BSC dla tego parametru.</p> <p>Dodatkowo w wersji Word Analizy ekonomicznej nie przedstawiono i nie omówiono zakresów zmienności wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.</p>	Częściowo	<p>Wnioskodawca omówił zakresy zmienności wykorzystane w probabilistycznej analizie wrażliwości.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy zakładającego brak różnic między sorafenibem i BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Analitycy Agencji mają świadomość istnienia czynników zakłócających wiarygodne wnioskowanie o wpływie sorafenibu na przeżycie (przeżycie 75% pacjentów z ramienia BSC do ramienia sorafenibu oraz długookresowe przeżycie chorych w naturalnym przebiegu choroby), jednakże podtrzymują swoje stanowisko, że w świetle braku bezpośrednich dowodów wskazujących na wydłużenie przeżycia u pacjentów stosujących sorafenib względem BSC, jak i braku dowodów świadczących o korelacji PFS i OS, analiza wnioskodawcy powinna przedstawiać wariant zakładający brak wpływu sorafenibu na przeżycie całkowite pacjentów.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet zawiera nieprawidłowe oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet nie zawiera jednocześnie oszacowania aktualnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Lek Nexavar jest obecnie dostępny dla pacjentów w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co nie zostało uwzględnione w analizie wnioskodawcy.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił oszacowania uwzględniające, iż obecnie lek Nexavar jest dostępny w ramach RDTL.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wszystkie przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Do Analizy ekonomicznej nie dołączono wywiadów przeprowadzonych z polskimi ekspertami w dziedzinie hepatologii i onkologii, wykorzystanych do oszacowania kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych leku Nexavar. Istotne jest dostarczenie wszystkich danych nieopublikowanych wykorzystanych w analizach Wnioskodawcy.</p>	Wyjaśniono	-

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- W AKL nie wykazano związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych (PFS) z klinicznie istotnymi punktami końcowymi (OS).
- Nie odniesiono się do profilu bezpieczeństwa produktu Nexavar w innych populacjach.

### Analiza kliniczna

- Do analizy klinicznej wnioskodawcy nie włączono końcowych wyników badania DECISION dostępnych w rejestrze clinicaltrials.gov. Należy zauważyć, iż opisie metodologii przeprowadzenia przeglądu systematycznego zadeklarowano jego przeszukanie.

### Analiza ekonomiczna:

- Zgodnie z Wytycznymi HTA, model powinien zawierać analizę wrażliwości kluczowych parametrów. Jednocześnie w analizie wrażliwości wnioskodawcy nie przetestowano alternatywnego wariantu zakładającego brak różnic w OS między sorafenibem a BSC, mimo że najbardziej aktualne dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przeżycia całkowitego wyrażonego parametrem HR.

### Analiza wpływu na budżet:

- Nie opisano ograniczeń analizy



## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Ahmed 2011</b>	Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, Harrington KJ, Marais R, Nutting CM. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2011;165(2):315-322.
<b>Anderson 2013</b>	Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A systematic literature review. <i>Thyroid.</i> 2013;23(4):392-407.
<b>Bai 2019</b>	Bai Y, Li J Y, Li J, Zhang B, Liu Y H, Zhang B Y, Jing J. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: A meta-analysis and systematic review. <i>Oncotarget</i> 2019; 10(41):4205-4212
<b>Benekli 2014</b>	Benekli M, Yalcin S, Ozkan M, Elkiran E T, Sevinc A, Cabuk D, Coskun H S, Oksuzoglu B, Bayar B, Akbulut A, Ozet A. Efficacy of sorafenib in advanced differentiated and medullary thyroid cancer: Experience in a turkish population. <i>Onco Targets Ther</i> 2014; 8:1-5
<b>Bernet 2014</b>	Bernet V, Smallridge R. New therapeutic options for advanced forms of thyroid cancer. <i>Expert Opin Emerg Drugs.</i> 2014;19(2):225-241.
<b>Blair 2015</b>	Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. <i>Target Oncol.</i> 2015 Mar;10(1):171-8
<b>Brose 2014</b>	Brose M S, Nutting C M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong Y K, Sherman S I, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnár I, Schlumberger M J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> 2014; 384(9940):319-328.
<b>Brose 2014a</b>	Brose MS, Jarzab B, Elisei Rossella, Siena S, et al. Updated overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (Ral-rDTC) treated with sorafenib on the phase 3 DECISION trial. ASCO Annual Meeting, may 3-june 3, 2014 Chicago. Illinois.
<b>Brose 2016</b>	Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (Ral-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. <i>Annals of Oncology.</i> 2016;27(suppl_6).
<b>Bugalho 2016</b>	Bugalho M J. Off-label use of Sorafenib in patients with advanced thyroid carcinoma: Retro-spective analysis of five cases. <i>J Cancer Res Ther</i> 2016; 12(2):1084-1087
<b>Capdevila 2012</b>	Capdevila J, Iglesias L, Halperin I, Segura A, Martinez-Trufero J, Vaz MA, Corral J, Obiols G, Grande E, Grau JJ, Tabernero J. Sorafenib in metastatic thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2012;19(2):209-216.
<b>Chrisoulidou 2015</b>	Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopolou L, Boudina M, Georgopoulos K, Pazaitou-Panayiotou K. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of
<b>Dadu 2014</b>	Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Ying AK, Bassett RL, Cabanillas ME. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. <i>Oncologist.</i> 2014;19(5):477-482.
<b>Donato 2018</b>	Donato S, Santos R, Simoes H. Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas. <i>International journal of endocrine Oncology</i> vol. 5, NO. 1
<b>EUnetHTA 2015</b>	Sorafenib for the treatment of progressive, locally advanced or metastatic, differentiated (papillary/follicular/hürthle cell) thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine id: sa-[3], Final Version, Mar 2015, <a href="https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Sorafenib-for-the-treatment-of-thyroid-carcinoma_Rapid-REA_Final_Mar-2015_0.pdf">https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Sorafenib-for-the-treatment-of-thyroid-carcinoma_Rapid-REA_Final_Mar-2015_0.pdf</a>
<b>Fleeman 2019</b>	Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Duarte R, Shenoy A. A systematic review of lenvatin b and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC Cancer.</i> 2019;19(1):1209. doi:10.1186/s12885-019-6369-7.
<b>Funakoshi 2013</b>	Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: An updated systematic review and meta-analysis. <i>J Hum Hypertens.</i> 2013; 27(10):601-611.
<b>Gallo 2015</b>	Gallo M, Michelon F, Castiglione A, Felicetti F, Viansone A A, Nervo A, Zichi C, Ciccone G, Pio-vesan A, Arvat E. Sorafenib treatment of radioiodine-refractory advanced thyroid cancer in daily clinical practice: a cohort study from a single center. <i>Endocrine</i> 2015; 49(3):726-734
<b>Gruber 2015</b>	Gruber JJ, Colevas AD. Differentiated Thyroid Cancer: Focus on Emerging Treatments for Radioactive Iodine-Refractory Patients. <i>The Oncologist</i> 2015;20:113–126
<b>Gupta-Abramson 2008</b>	Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose
<b>Hesselink 2015</b>	Hesselink ENK, Steenvoorden D, Kapiteijn E. Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Endocrinology</i> (2015) 172, R215–R225

<b>Hoftijzer 2009</b>	Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, Weijers K, Pereira AM, Hu jberts M, Kapiteijn E, Romijn JA, Smit JW. Beneficial effects of sorafen b on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. <i>Eur J Endocrinol</i> 2009;161:923-931.
<b>Iwasaki 2019</b>	Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, Hatori S, Toda S, Ma-sudo K. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. <i>Oncol Lett.</i> 2019;17(6):5292-5300.
<b>Jerkovich 2019</b>	Jerkovich F, Garcia Falcone M G, Pitoia F. The experience of an Endocrinology Division on the use of tyrosine mult kinase inhibitor therapy in patients with radioiodine-resistant differenti-ated thyroid cancer. <i>Endocrine</i> 2019
<b>Kawalec 2016</b>	Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T (2016): Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib, <i>Expert Review of Anticancer Therapy.</i>
<b>Kim 2018</b>	Kim M, Kim T H, Shin D Y, Lim D J, Kim E Y, Kim W B, Chung J H, Shong Y K, Kim B H, Kim W G. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. <i>Thyroid</i> 2018; 28(3):340-348
<b>Kim 2019</b>	Kim M J, Kim S M, Lee E K, Hwangbo Y, Lee Y J, Cho S W, Park D J, Lee Y, Park Y J. Tumor dou-bling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thy-roid cancer. <i>Endocr J</i> 2019
<b>Kim 2019a</b>	Kim S Y, Kim S M, Chang H, Kim B W, Lee Y S, Chang H S, Park C S. Safety of Tyrosine Kinase Inh bitors in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Use of Lenvatinib and Sorafenib in Korea. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> 2019; 10:384
<b>Kloos 2009</b>	Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27:1675-1684.
<b>Lam 2010</b>	Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28:2323–2330
<b>Lerch 2012</b>	Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: A systematic re-view. <i>Drugs.</i> 2012;72(1):67-85.
<b>Luo 2014</b>	Luo Y, Shi Y, Xing P, Wang L, Feng Y, Han X, He X. Sorafenib in metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: A pilot study. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2014;2(1):87-92.
<b>Marotta 2013</b>	Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M, Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2013;78(5):760-767.
<b>Marotta 2017</b>	Marotta V, Sciammarella C, Capasso M, Testori A, Pivonello C, Chiofalo M G, Pivonello R, Pez-zullo L, Botti G, Colao A, Faggiano A. Preliminary data of VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms as predictive factors of radiological response and clinical outcome in iodine-refractory differ-entiated thyroid cancer treated with sorafenib. <i>Endocrine</i> 2017; 57(3):539-543
<b>Massicotte 2014</b>	Massicotte M H, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet A L, Cao C D, Chougnnet C N, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M, De La Fouchardière C. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. <i>Eur J Endocrinol</i> 2014; 170(4):575-582
<b>McFarland 2014</b>	McFarland DC, Misiukiewicz KJ. Sorafen b in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. <i>Onco Targets Ther.</i> 2014;7:1291-1299.
<b>Molina-Vega 2018</b>	Molina-Vega M, Garcia-Aleman J, Sebastian-Ochoa A, Mancha-Doblas I, Trigo-Perez J M, Ti-nahones-Madueno F. Tyrosine kinase inh bitors in iodine-refractory
<b>NICE 2017</b>	Multiple Technology Appraisal Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059] Committee papers
<b>Pitoia 2014</b>	Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. <i>Arq Bras Endocrinol Metabol.</i> 2014;58(1):37-41.
<b>Schlumberger 2013</b>	Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, place-bo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RaI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico.
<b>Schneider 2012</b>	Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2012;167(5):643-650.
<b>Shen 2014</b>	Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2014;21(2):253-261.
<b>Thomas 2014</b>	Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, Cabanillas ME. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. <i>Oncologist.</i> 2014;19(3):251-258.
<b>Trembley 2016</b>	Tremblay G, Ho brook T, Milligan G, Pelletier C, Rietscheli P. Matchingadjusted indirect treatment comparison in patients with radioiodinerefractory differentiated thyroid cancer. <i>Comp Eff Res.</i> 2016;6:13–21.
<b>Worden 2015</b>	Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park D J, Shong Y K, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose M S. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2015; 22(6):877-887

<b>Worden 2015</b>	Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, Fugazzola L, Ando Y, Hasegawa Y, Park D J, Shong Y K, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Meinhardt G, Schlumberger M, Brose M S. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2015; 22(6):877-887
<b>Yang 2015</b>	Yang X, Pan X, Cheng X. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2015 Dec;37(6):1047-56
<b>Yang 2017</b>	Yang X, Pan X, Cheng Z. Risk of Hypertension With Sorafenib Use in Patients With Cancer: A Meta-Analysis From 20,494 Patients. <i>American Journal of Therapeutics</i> (2017) 24(1)
<b>Yu 2019</b>	Yu ST, Ge JN, Luo JY. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Management and Research</i> 2019;11 1525–1532
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>ATA 2016</b>	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. <i>Thyroid.</i> 2016;26(1):1-133.
<b>ESMO 2019</b>	Filetti S, Durante C., Hartl D, et. al, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 1856–1883, 2019
<b>ETA 2019</b>	Fugazzola L, Rossella E, Fuhrer D, et. al, 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, <i>Eur Thyroid J</i> , 2019
<b>Jarżab 2018</b>	Jarżab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 <i>Endokrynol Pol.</i> 2018;69(1):34-74.
<b>NCCN 2.2019</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2019 — September, 2019. <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a>
<b>NCI 2018</b>	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 30.11.2018. Available at: <a href="https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq</a> . Accessed [dostęp 7.12.2018 r.]
<b>NICE 2018</b>	Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] Published date: 08 August 2018
<b>SIE 2018</b>	Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies <i>J Endocrinol Invest.</i> 2018 Jul;41(7):849-876
<b>pCORD 2015</b>	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION, Final Recommendation for Sorafenib (Nexavar) for Differentiated Thyroid Cancer, pERC Meeting: April 16, 2015; pERC Reconsideration Meeting: July 2, 2015
<b>AWMSG 2018</b>	AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA535) NICE GUIDANCE ISSUED JULY 2018
<b>HAS 2015</b>	BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, Oncology, No Indication, June 2015, <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
<b>SMC 2015</b>	sorafenib 200mg film-coated tablets (Nexavar®) SMC No. (1055/15)
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Carrasquilla-Sotomayor 2017</b>	Carrasquilla-Sotomayor M., Alvis-Zakzuk NJ., Gomez de la Rosa F., Alvis Zakzuk Cost and Effectiveness of the use of Sorafenib in Differentiated Thyroid Cancer; <i>Value in health</i> 20 (2017) A853 – A943
<b>Erdal 2015</b>	Erdal E., Sayman H., Turkmen C., Aral F., Cost-Effectiveness of Sorafenib for Treatment of Radioactive Iodine (Rai)-Refractory Locally Advanced/Metastatic Differentiated Thyroid Cancer (Dtc) In Turkey; <i>Value in health</i> 18 (2015) A1 – A307
<b>Tremblay 2015</b>	Tremblay G., Pelletier C., Copher R., Forsythe A., Majethia U., Cost-Effectiveness Analysis of Lenvatinib as a Treatment for Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the United States; <i>Value in health</i> 19 (2016) A1-A318
<b>Wilson 2017</b>	Wilson L., Huang W., Chen L., Ting J., Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafen b and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer; <i>Thyroid.</i> 2017 Aug;27(8):1043-1052
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Nexavar</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar
<b>AOTM-OT-4351-41/2014</b>	Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym
<b>Klimowicz 2016</b>	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
<b>Jarżab 2018</b>	Jarżab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 <i>Endokrynol Pol.</i> 2018;69(1):34-74.
<b>Berdelou 2018</b>	Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, <i>Endocrine-Related Cancer</i> (2018) 25, R209–R223

---

<b>Menon 2018</b>	Lakshmi Pakath Menon, SpyridoulaMaraka. An Unusual Case of Metastatic Follicular Thyroid Cancer 40 Years after Initial Diagnosis. <a href="https://doi.org/10.1155/2018/2019235">https://doi.org/10.1155/2018/2019235</a>
-------------------	---

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza Problemu Decyzyjnego, ██████████, ██████████, Kraków 2019;
- Zał. 2. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna, ██████████, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
- Zał. 3. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna – aktualizacja wyników, ██████████, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2020;
- Zał. 4. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na budżet płatnika – aktualizacja wyników, ██████████, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2020;
- Zał. 5. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
- Zał. 6. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza wpływu na budżet płatnika, ██████████, ██████████, Wersja 1.0, Kraków 2019;
- Zał. 7. Nexavar (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza racjonalizacyjna, ██████████, ██████████, Wersja 1.1, Kraków 2020;
- Zał. 8. Odpowiedź na pismo AOTMiT znak: OT.4331.68.2019.AKJ.2, ██████████, ██████████, Warszawa, styczeń 2019.