



Rekomendacja nr 19/2020

z dnia 27 lutego 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: „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)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588, we wskazaniu: „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)” **pod warunkiem** pogłębienia lub rozszerzenia instrumentów dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz niespełnione potrzeby zdrowotne określonej we wniosku populacji, uważa finansowanie wnioskowanej technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem znacznego pogłębienia lub rozszerzenia instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę.

Biorąc pod uwagę brak obecnie dostępnego alternatywnego leczenia w populacji objętej wnioskiem, w analizach jako komparator, została uznana najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*).

Należy zauważyć, że w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dodatkowych randomizowanych badań dotyczących terapii sorafenibem, opublikowanych po czasie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy wykonanej na potrzeby wydania rekomendacji 9/2015. Mimo to odnaleziono publikację Worden 2015 oraz abstrakt Brose 2016, stanowiące uzupełnienie danych na temat profilu bezpieczeństwa sorafenibu oraz aktualizację danych dotyczących przeżycia całkowitego z dłuższego okresu obserwacji badania DECISION, na którym została oparta analiza kliniczna. Pierwszorzędownym punktem końcowym, który został oceniony w badaniu, jest PFS (ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji choroby). Wyniki badania wskazują na dłuższą medianę PFS o około 5 miesięcy, w grupie stosującej SOR w porównaniu do grupy stosującej PLC, co wiązało się z różnicą istotną statystycznie na korzyść SOR. Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) zostało ocenione jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych. W ramach analizy klinicznej nie podano jednak wyników odnoszących się do mediany OS. Z uwagi na fakt, że w momencie progresji choroby



u pacjenta, zaślepienie w badaniu było znoszone i następowało rozpoczęcie stosowania sorafenibu u pacjentów z grupy kontrolnej, zastosowano metody statystyczne korygujące wpływ cross-over. Zgodnie z metodą RPSFT (ang. *rank preserved structure failure time*) odnotowano wyższe prawdopodobieństwa wystąpienia dłuższego OS w grupie stosującej sorafenib w różnych punktach czasowych analizy. Należy jednak mieć na uwadze, że nie jest to wynik analizy podstawowej i jest obciążony pewnym ryzykiem błędu. Zatem wnioskowanie na podstawie powyższych danych jest ograniczone i nie umożliwia wyciągnięcia jednoznacznego wniosku o skuteczności sorafenibu względem placebo w zakresie wydłużenia OS. Dodatkowo w ramach analizy klinicznej uwzględniono badania niższej jakości, których wyniki sugerują skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu raka tarczycy.

W ramach analizy ekonomicznej została przeprowadzona analiza kosztów użyteczności, której wyniki wskazują na [REDAKTOWANE]. Najważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest fakt, że została ona oparta o wyniki z analizy klinicznej, dotyczące OS, które nie stanowią wiarygodnych danych. Mając na uwadze powyższe, instrument dzielenia ryzyka powinien ulec daleko idącemu pogłębieniu lub powinien zostać rozszerzony o dodatkowe mechanizmy. Z uwagi na ograniczenia związane ze skutecznością kliniczną oraz założeń analizy ekonomicznej, zasadnym jest rozważenie włączenia mechanizmu dzielenia ryzyka opierającego się na efektach zdrowotnych.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.

Wytyczne kliniczne wskazują na zasadność stosowania sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu, jednak jednocześnie wskazują na możliwość zastosowania innej technologii lekowej obecnie niefinansowanej ze środków publicznych, jaką jest lenwatynib.

Prezes Agencji, mając na uwadze rzadki i równocześnie ciężki charakter choroby oraz brak aktualnie dostępnego alternatywnego leczenia, mimo licznych ograniczeń analiz klinicznej oraz ekonomicznej, uznaje za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10: C73), [REDAKTOWANE].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Nexavar (sorafenibum), tabletki powlekane, 200 mg, 112 tabl., kod EAN: 05909990588169 z proponowaną ceną zbytu netto: 12 640,50 PLN;

we wskazaniu: „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)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach grupy limitowej 1078.0 Sorafenib. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

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

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

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

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).

Przebieg naturalny raka tarczycy ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wczesnie (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 tylko ok. 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych jako terapię alternatywną do stosowania sorafenibu wskazano najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

Zgodnie z opinią eksperta, przytoczoną przez wnioskodawcę, w analizowanej populacji pacjentów stosuje się BSC, która obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfoniany, leki przeciwbólowe oraz kortykosteroidy. Dodatkowo także paliatywną radioterapię.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wnioskowany produkt leczniczy Nexavar zawiera substancję czynną sorafenib w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg.

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

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

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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.

Wszystkie badania wtórne zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie włączone przeglądy systematyczne z metaanalizą (7/7) otrzymały ocenę krytycznie niską. Spośród przeglądów systematycznych bez metaanalizy, jeden charakteryzował się niską jakością, a pozostałe (9/10) krytycznie niską jakością.

Nie odnaleziono dodatkowych badań RCT (ang. *randomized controlled trials*, randomizowane badanie z grupą kontrolną) 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.

Badania pierwotne:

- DECISION (Schlumberger 2013, Brose 2014, abstrakt Brose 2014a, Brose 2016, NICE 2017) – wieloośrodkowe badanie III fazy, podwójnie zaślepienie RCT.
 - Interwencja i liczebność pacjentów:
 - Grupa badana: sorafenib (SOR) – 207 pacjentów;
 - Grupa kontrolna: placebo (PLC) – 210 pacjentów.
 - Okres obserwacji: analiza główna – mediana 16,2 mies. (zakres: 0,03-33,2);
 - Ocena jakości badania została wykonana między innymi za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration:
 - Niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono w domenach: metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów, zaślepienia oceny efektów oraz niekompletnych danych;
 - Niejasne ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono w domenach selektywnego raportowania oraz innych czynników.

W ocenie wnioskodawcy badanie DECISION charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w zakresie wszystkich ocenianych domen. Zdaniem 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 odślepienie 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 Agencji, 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.

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. Mając na uwadze dostępne dowody wyższej jakości, w których zostały ocenione najważniejsze punkty końcowe, w związku z tym odstąpiono od prezentacji ich wyników.

Wszystkie włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną - dobrą jakością, uzyskując 3-7 punktów na 8 możliwych w skali NICE.

W analizie klinicznej zastosowano następujące skale oraz kwestionariusze:

- FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) – kwestionariusz składa się z pytań dotyczących obszarów: dobrostan fizyczny, rodzinny/socjalny, emocjonalny oraz funkcjonalny. Odpowiedzi na pytania udzielane są w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost na poziomie ≥ 4 punktów oznacza lepszą odpowiedź, natomiast otrzymanie punktów w zakresie od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź. Spadek oceny o 4 punkty i więcej oznacza pogorszenie;

- EQ-5D (*Euro QoL – 5 dimensions*) oraz EQ VAS (ang. *Euro QoL visual analogue scale*) – instrument służący do oceny zdrowia, zaprojektowany w sposób umożliwiający wypełnienie go przez pacjenta. Opisowy EQ-5D dotyczy wymiarów: mobilności, samoopieki, codziennej aktywności, bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji. Każdy wymiar może zostać oceniony poziomem nasilenia w 3 stopniowej skali: 1 – brak problemu, 2 – umiarkowany problem, 3 – ekstremalny problem. 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.

W celu skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny; oznacza względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej i grupy kontrolnej w dowolnym punkcie czasowym;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne; oznacza stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk; oznacza różnicę ryzyka w grupie badanej i grupie kontrolnej;
- NNT – ang. *number needed to treat*; oznacza liczbę osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym;
- NNH – ang. *number needed to harm*; oznacza liczbę chorych, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- TTP – ang. *time to progression*, czas do pogorszenia;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;
- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita;
- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa;
- SD – ang. *stable disease*, choroba stabilna;
- DCR – ang. *disease control rate*, kontrola choroby.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

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*).

W ramach analizy *post-hoc* odnotowano niższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sorafenibu vs placebo (liczone metodą RPSFT):

- o 39% w analizie głównej: HR=0,61 (95% CI: 0,40; 0,94);
- o 31% w pierwszej aktualizacji: HR=0,69 (95% CI: 0,49; 0,99).

W analizie głównej nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup, dla mediany czasu obserwacji trwającej 16,2 miesiąca.

Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między grupą sorafenibu a grupą placebo w zakresie oceny przeżycia całkowitego w przypadku braku zastosowania metody korygującej wpływ cross-over.

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

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 rozdzielenie 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 (ang. *intention to treat*).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Odnotowano różnice w ramach PFS na korzyść grupy stosującej SOR w porównaniu do grupy stosującej PLC dla mediany obserwacji 16,2 miesiąca:

- W ocenie niezależnej komisji, mediana PFS w grupie stosującej SOR (mediana=10,8 miesiąca) była o 5 miesięcy dłuższa niż w grupie stosującej PLC (mediana 5,8 miesiąca). Odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji w grupie SOR o 41% względem grupy PLC: HR=0,59 (95% CI: 0,45; 0,76);
- W ocenie badaczy, mediana PFS w grupie stosującej SOR (mediana=10,8 miesiąca) była o 5,4 miesiąca dłuższa niż w grupie stosującej PLC (mediana=5,4 miesiąca). Odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji w grupie SOR o 51% względem grupy PLC: HR=0,49 (95% CI: 0,39; 0,61).

W zależności od typu histopatologicznego zróżnicowanego raka tarczycy, istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji odnotowano u osób stosujących sorafenib w porównaniu do osób stosujących placebo w podgrupie:

- Pacjentów z rakiem brodawkowatym, niższe o 43% – HR = 0,53 (95% CI:0,37; 0,75);
- Pacjentów z rakiem oksyfilnym, niższe o 56% – HR = 0,44 (95% CI:0,25; 0,78).

Nie osiągnięto istotności statystycznej w podgrupie pacjentów z rakiem pęcherzykowatym.

Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

Odnotowano dłuższą o 5,4 miesiąca medianę TTP w grupie stosującej sorafenib (mediana = 11,1 miesiąca) w porównaniu do grupy stosującej PLC (mediana = 5,7 miesiąca). Ryzyko wystąpienia krótszego okresu do wystąpienia progresji choroby było istotnie statystycznie niższe o 44% w grupie stosującej SOR vs PLC: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72).

Jakość życia

Ocenę jakości życia wśród pacjentów z badania DECISION przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Schlumberger 2013, a dodatkowo Agencja uwzględniła dane z raportu EUnetHTA 2015.

Odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w ocenie jakości życia wg kwestionariuszy:

- FACT-G: MD = -3,45 (95% CI: -5,45; - 2,20);
- EQ-5D: MD = -0,07 (95% CI: -0,10; 0,04);
- EQ-5D VAS: MD = -6,75 (95% CI: -9,38; -4,13).

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).

Odpowiedź na leczenie

Dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie:

- odnotowano wyższe ponad 24,5-krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia ORR w grupie stosującej SOR w porównaniu do grupy stosującej PLC: RR = 24,61 (95% CI: 4,31; 142,89), RD = 0,12 (95% CI: 0,07; 0,1), NNT = 9 (95% CI: 7; 15).

Mając na uwadze fakt, że nie odnotowano CR, wyniki dotyczące PR były równoznaczne z wynikiem ORR.

- Odnotowano wyższe o 60% prawdopodobieństwo wystąpienia DCR w grupie stosującej SOR w porównaniu do grupy stosującej PLC: RR = 1,60 (95% CI: 1,27; 2,02), RD = 0,20 (95% CI: 0,11; 0,30), NNT= 5 (95% CI: 4; 10).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie uzyskania SD, definiowanej jako stabilna choroba utrzymująca się przez przynajmniej 4 tygodnie.

Bezpieczeństwo

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.

Zgony

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości wystąpienia zgonów w grupie pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy placebo.

Odsetek zgonów raportowanych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) wyniósł:

- 5,8% (12 przypadków) w grupie sorafenibu;
- 2,9% (6 przypadków) w grupie placebo.

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 po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem – zgon z powodu zawału serca w grupie sorafenibu oraz zgon z powodu krwaka podtwardówkowego w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *adverse events*)

Odnutowano istotnie statystycznie wyższe o 13% ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie stosującej sorafenib (98,6%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (87,6%): RR = 1,13, 95% CI: 1,07; 1,20), NNH = 10 (95% CI: 7; 16).

Ponadto u pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu do grupy stosującej placebo występuje istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:

- o 41% ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem): RR= 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89), NNH= 10 (95% CI: 6; 52);

- ponad 2,5-krotnie wstrzymania leczenia z powodu AEs: RR=2,56 (95% CI: 2,01; 3,31), NNH=3 (95% CI: 3; 4);
- blisko 5-krotnie zakończenia leczenia z powodu AEs: RR=4,92 (95% CI: 2,41; 10,16), NNH=7 (95% CI: 5; 11);
- ponad 7-krotnie zmniejszenia dawki z powodu AEs: RR=7,07 (95% CI: 4,61; 11,02), NNH= 2 (95% CI: 2; 3).

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 różnic istotnych statystycznie między ocenianą interwencją a komparatorem w zakresie częstości ich występowania.

Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo to: zespół ręka-stopa, biegunka, wysypka lub złuszczenie skóry, zmęczenie, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie łaknienia, hipokalcemia oraz wzrost aktywności ALT.

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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

W ChPL dookreślono, że działaniami niepożądanymi występującymi:

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

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

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

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa sorafenibu:

- FDA (Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*) - Sorafenib został oznaczony jako *Most-DILI-concern drug*, czyli lek o szczególnych ostrzeżeniach w zakresie hepatotoksyczności. Ponadto FDA dokonało aktualizacji części ChPL dotyczącej bezpieczeństwa produktu leczniczego Nexavar.
- EMA (Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency*) – odnaleziono informacje dotyczące sygnałów nt. wystąpienia ostrej uogólnionej krostkowicy. Uznano, że odnalezione informacje nie są wystarczające do stwierdzenia związku stosowania sorafenibu z tym zdarzeniem niepożądanym. Ponadto, zidentyfikowano również informacje nt. sygnału dotyczącego rozwarstwienia tętnicy i tętniaka, który odnosił się do sorafenibu i innych leków wykazujących działanie inhibitorów receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyń.

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

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt występowania cross-over w badaniu DECISION między pacjentami w grupach stosujących sorafenib i placebo, po nastąpieniu progresji w grupie stosującej placebo. W związku z powyższym w badaniu nie zakończono obserwacji w odniesieniu do punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite, a co za tym idzie nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*).

Wyniki aktualizacji analizy OS opisano w abstraktach konferencyjnych. Brak jest jednak 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.

Dodatkowo, należy wskazać, że zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NICE 2017 dotyczącym oceny efektywności klinicznej sorafenibu w analizowanej populacji, wartość mediany OS została wyznaczona.

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu DECISION. Należy wskazać, że nie odnaleziono jednoznacznych danych pozwalających potwierdzić związek wyników PFS z wynikami analizy przeżycia w ocenianej populacji;
- W badaniu DECISION u pacjentów po progresji choroby dopuszczalne było zastosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego, co może zaburzać wyniki analizy przeżycia;
- 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.

Na niepewność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu DECISION, nie odpowiadała w pełni populacji ujętej w programie lekowym. Pacjenci kwalifikowani do programu lekowego 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, natomiast 10% populacji badania stanowili pacjenci z rakiem nisko zróżnicowanym. Biorąc pod uwagę powyższe, warto mieć na uwadze, że wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono jedynie

w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). Pozostałe wyniki raportowano w populacji całkowitej badania;

- Brak jest publikacji pełnotekstowej raportującej wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów z badania DECISION. Ocena danych dotyczących jakości życia przeprowadzono w ramach analizy eksploracyjnej, a wyniki przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Schlumberger 2013, co wpływa na niepewność uzyskanych wyników.
- Biorąc pod uwagę niski udział pacjentów z pęcherzykowym rakiem tarczycy w badaniu DECISION, wyniki uzyskane w badaniu mogą nie być w pełni reprezentatywne dla przedmiotowej populacji;
- Celem badania DECISION była ocena efektywności sorafenibu w populacji pacjentów z przerzutowym i miejscowo zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy. Natomiast 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;
- [redacted] Jednocześnie do badania DECISION włączono głównie pacjentów, których status sprawności wg skali ECOG wynosił 0 lub 1. [redacted];
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej (AE), przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy), która jest zbliżona z perspektywą płatnika ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy).

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące koszty: 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. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30-lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie sorafenibu z BSC w BSC jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania SOR vs BSC wyniósł:

- [redacted] zł/QALY w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*);
- 351 946 zł/QALY w wariancie bez uwzględnienia RSS.

[redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (147 024 zł/QALY).

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Nexavar, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (147 024 zł), z perspektywy NFZ wynosi:

- [redacted] zł z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] zł bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że:

- W wariancie analizy uwzględniającym RSS:
 - najwyższe odchylenia na niekorzyść sorafenibu wykazano w wariantach 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 do [redacted]
- W wariancie analizy nie uwzględniającej 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.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w leczeniu zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię lekową, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi:

- w I roku: 150 (min. 145 - max. 154);
- w II roku: 155 (min. 145 – max. 163).

W analizie uwzględniono następujące koszty: sorafenibu, podania leku w programie, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń 3. i 4. stopnia, rutynowej opieki w przypadku braku progresji, uwzględniające koszty BSC (farmakoterapii i świadczeń), rutynowej opieki w przypadku progresji, uwzględniające koszty BSC i świadczeń oraz radioterapii paliatywnej.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywy NFZ z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z uwzględnieniem RSS:
 - ██████████ PLN w I roku refundacji;
 - ██████████ PLN w II roku refundacji;
- bez uwzględnienia RSS:
 - 10 050 269 PLN w I roku refundacji;
 - 21 512 156 PLN w II roku refundacji;

Analiza wrażliwości

W wariancie 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 ██████████.

W wariancie 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 ██████████.

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.

Ograniczenia analizy

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 Agencji należałoby przyjąć, iż znaczna część pacjentów rozpocznie terapię sorafenibem w pierwszych miesiącach obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Dodatkowymi ograniczeniami analizy są następujące kwestie:

- 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 analizie wpływu na budżet (AWB) wykorzystane zostały parametry skuteczności i wartości kosztów oszacowane w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, więc ograniczenia dotyczące tych założeń odnoszą się również do AWB.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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 została oceniona na mało prawdopodobną.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- Jarzęb 2018 –Polskie;
- European Thyroid Association (ETA) 2019 – Europa;
- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2019 – Europa;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2.2019 – Stany Zjednoczone;
- National Cancer Institute (NCI) 2018 – Stany Zjednoczone;
- American Thyroid Association (ATA) 2015 – Stany Zjednoczone;
- Italian Society of Endocrinology (SIE) 2018 – Włochy.

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 lenwatinib, zarejestrowany w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej (procedura centralna). Najnowsze

amerykańskie wytyczne NCCN 2.2019 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatinib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Nexavar w raku tarczycy:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 (Francja) – Organizacja rekomenduje refundację leku Nexavar w ramach listy leków wydawanych przez farmaceutów i stosowanych w szpitalach;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015 (Szkocja) – Produkt leczniczy Nexavar (sorafenib) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS, u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 (Wielka Brytania) – rekomendacja pozytywna dot. stosowania lenwatinibu oraz sorafenibu w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (pęcherzykowego, brodawkowatego lub z komórek Hürthle'a) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku braku leczenia lub przerwania leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018 (Walia) – Rekomendacja zgodna z rekomendacją NICE 2018;
- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD) 2015 (Kanada) – Ekspertki pCORD nie rekomendują finansowania sorafenibu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLD.4600.1345.13.2019.KK odnośnie objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenibum) we wskazaniu: „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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku 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 (ICD-10 C73)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku 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 (ICD-10 C73)””

2. Raport nr OT.4331.68.2019 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 data ukończenia: 14 lutego 2020 r.