



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy, wyłącznie w przypadku oporności na leczenie jodem radioaktywnym.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Rak brodawkowaty tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych. Jest on najczęstszym nowotworem zróżnicowanym. 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) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*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;  $p < 0,0001$ ) wśród pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym stosujących sorafenib w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia.*

*Publikacja Brose 2016, stanowiącą 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 od 9 do 36 miesięcy).

#### Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znaczącą toksycznością. Według przeglądu Donato 2018 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION (sorafenib vs placebo) były: reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała nadciśnienie.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nexavar. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. W oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności sorafenib został dopuszczony do stosowania u pacjentów z progresywnym różnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jednocześnie EMA zaznaczyła konieczność rozważenia prognozy u indywidualnego pacjenta, uwzględniając maksymalny rozmiar zmiany, objawy związane z chorobą i współczynnik progresji. Ponadto EMA wskazała, iż ryzyko związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych może zostać zminimalizowane dzięki odpowiedniej ocenie i monitorowaniu objawów występujących u pacjentów. Leczenie podejrzewanych reakcji niepożądanych może wymagać czasowego przerwania terapii lub redukcji dawki sorafenibu.

#### Konkurencyjność cenowa

W celu porównania kosztów leczenia sorafenibem i technologii alternatywnej – lenvatinibu zestawiono koszty porównywanych technologii, przedstawione w wytycznych NICE 2018. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie sorafenibem generuje niższe koszty niż terapia lenvatinibem (odpowiednio 51,34 tys. vs 61,89 tys. zł).

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

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Nexavar w ramach terapii ratunkowej oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii (1 cykl) jednego pacjenta wyniesie około ██████████ zł brutto. Koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ██████████ zł brutto.

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. ██████████ zł brutto. Jest to jednak oszacowanie obarczone pewną niepewnością ze względu na brak danych populacyjnych.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania innego inhibitora kinazy tyrozynowej – lenwatynibu na tym samym etapie leczenia. Lek ten został zarejestrowany do stosowania w procedurze centralnej w 2015 r. m.in. we wskazaniu: w monoterapii i w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Lenwatynib nie jest obecnie refundowany w Polsce.

W przeglądzie Kawalec 2016 przedstawiony profil bezpieczeństwa sorafenibu i lenwatynibu został uznany za akceptowalny i porównywalny. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim sorafenib częściej prowadził do łysienia, natomiast lenwatynib w większym stopniu zwiększał nadciśnienie tętnicze.

W badaniu SELECT (lenwatynib vs placebo) najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i badań, w których zaprezentowano wyniki wyłącznie dla pacjentów z rakiem brodawkowatym oraz bezpośrednio porównujących terapię sorafenibem i lenwatynibem.

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: Kawalec 2016, Donato 2018 i Klein Hesselink 2015. Dwa przeglądy: Kawalec 2016 i Donato 2018 dotyczyły terapii pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym. Przegląd Klein Hesselink 2015 dotyczył populacji szersze tj.: pacjentów z rakiem tarczycy, niemniej istniała możliwość wyodrębnienia w nim danych dotyczących populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

W przeglądach Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż sorafenib wpływa na wydłużenie PFS. W publikacji Donato 2018 wskazano, iż korzyści ze stosowania sorafenibu i lenwatynibu w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione.

W przeglądzie Kawalec 2016 wskazano, iż istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność sorafenibu i lenwatynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym, z istotną statystycznie różnicą w PFS na korzyść lenwatynibu.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.47.2018, „Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)”. Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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