



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Nexavar (sorafenib)

we wskazaniu:

rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)

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

Nr: OT.422.47.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bayer 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych niepożądanych reakcji polekowych (ang. adverse drug reaction reports)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATA	American Thyroid Association
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (ang. Committee on Medicinal Products for Human Use,)
DGL	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
IPE	metoda korekcji: iterative parameter estimation
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja intention-to-treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEN	lenvatynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi
OR	iloraz szans (ang odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PLC	placebo
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PUO	PUO – Polska Unia Onkologiczna
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością

RAI	jod radioaktywny
RB	względna korzyść (ang. relative benefit)
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi nowotworów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RR	względne zmniejszenie ryzyka (ang. relative risk reduction),
RPSFT	metoda korekcji: rank preserving structural failure time
RR-DTC	zróżnicowany rak tarczycy, oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer)
SIE	Italian Society of Endocrinology (wł. Società Italiana di Endocrinologia)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SOR	sorafenib
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors)
TTP	czas do progresji choroby
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
TSH	hormon tyreotropowy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Ocena jakości przeglądów włączonych do analizy i ograniczenia analizy	16
6.3. Wyniki.....	16
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	21
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	23
8. Konkurencyjność cenowa	24
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	25
11. Piśmiennictwo	30
12. Załączniki.....	31
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

21.11.2018 r., znak pisma: PLD.46434.4957.2018.1.SK

Wnioskowane technologie:

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

- Wnioskowane wskazanie:

Rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73)

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ████████ PLN – koszt 3 opakowań produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) po 112 tabl., 3 cykle leczenia po 28 dni.
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20.11.2018 r., znak PLD.46434.4957.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Nexavar obejmują leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wskazanie określone w zleceniu nie wymienia konieczności wystąpienia oporności na leczenie jodem radioaktywnym. Biorąc jednak pod uwagę praktykę kliniczną i treść wytycznych klinicznych pacjenci mogą rozpocząć terapię z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej jedynie w przypadku wykazania braku odpowiedzi na jod radioaktywny.

Problem zdrowotny

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.

Technologie alternatywne

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do sorafenibu dla pacjentów z agresywnym, nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym tarczycy w przypadku oporności na leczenie jodem radioaktywnym. Obecnie brak jest innych leków refundowanych w ww. wskazaniu. Wytyczne kliniczne wskazują jednak na możliwość zastosowania innego inhibitora kinazy tyrozynowej – lenvatynibu 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.

W związku z powyższym jako komparator dla sorafenibu stosowanego u pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto lenvatynib. Lenvatynib zarejestrowany jest w powyższym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej, przy czym nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Należy zauważyć, iż w analizie z 2015 r. jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą leczenie objawowe.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na fakt, iż lek Nexavar podlegał ocenie Agencji w 2014 r. w analizie przedstawiono skrótowo najważniejsze wyniki przedstawione w AWA AOTM-OT-4351-41/2014. W 2014 r. do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 RCT – DECISION, w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W RCT wykazano

IS dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; $p < 0,0001$). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta.

W ramach niniejszego opracowania 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.

Dodatkowo do analizy włączono publikację Brose 2016 stanowiącą aktualizację danych przedstawionych w głównej publikacji do badania DECISION (Brose 2014) w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów. Autorzy badania jako wnioski z przeprowadzonej analizy wskazali, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT istnieje trend wskazujący na dłuższe OS w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. Trend ten jest widoczny w różnych punktach czasowych (okres obserwacji od 9 do 36 miesięcy).

Bezpieczeństwo

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

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, natomiast w badaniu SELECT (lenwatynib vs placebo): nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Nexavar w ramach terapii ratunkowej oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii (1 cykl) jednego pacjenta wyniesie około ████████ PLN brutto. Koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ████████ PLN brutto. W celu porównania kosztów leczenia sorafenibem i technologii alternatywnej – lenwatynibu zestawiono koszty porównywanych technologii, przedstawione w wytycznych NICE 2018. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie sorafenibem generuje niższe koszty niż terapia lenwatynibem (odpowiednio 51,34 tys. vs 61,89 tys. PLN).

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 20.11.2018 r., znak PLD.46434.4957.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.11.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg,

we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73).

W załączeniu do zlecenia wskazano, iż analizowana terapia miałyby być stosowana u osób z agresywnym, objawowym i nieoperacyjnym rakiem brodawkowaty tarczycy. W zleceniu nie wskazano konieczności wystąpienia oporności na leczenie jodem radioaktywnym. Mając jednak na uwadze, iż wskazanie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej u pacjenta musiała zostać stwierdzona oporność na leczenie jodem radioaktywnym (terapia refundowana i rekomendowana do stosowania przed inhibitorami kinazy tyrozynowej). Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Nexavar obejmującym leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10 C 73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Definicja

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - **raki zróżnicowane (90% przypadków):**
 - **rak brodawkowy (większość)**
 - rak pęcherzykowy
 - rak niezróżnicowany (anaplastyczny – 2-5%).
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę
 - rak rdzeniasty (5%)

Innym rzadkim nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (najczęściej typu MALT).

Etiologia i patogenez

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

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

Epidemiologia

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

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. Około 90% przypadków stanowi nowotwór brodawkowy. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego. 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).

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, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

Rokowanie

Przebieg naturalny raka brodawkowatego ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie. 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 znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych.

Nieleczony rak brodawkowaty tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc.

Leczenie

Wśród metod leczenia raka brodawkowatego tarczycy wyróżnia się:

- Leczenie operacyjne:
 - Raka rozpoznanego przed operacją – całkowite pozatorebkowe 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. Dopuszczalne jest mniej niż całkowite wycięcie tarczycy w raku brodawkowatym ograniczonym do tarczycy przy średnicy ≤ 1 cm. Dopuszcza się całkowite wycięcie jednego płata tarczycy z cieśnią w przypadku zdiagnozowania raka brodawkowatego w pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach ≤ 1 cm w stadium cN0 (bez przerzutów w węzłach 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.

Leczenie supresyjne L-tyroksyną (L-T4), np. lewotyroksyna – przy zaawansowaniu raka brodawkowatego wskazane są duże dawki by zapewnić niewielki nadmiar T4 w surowicy, prowadzący do zahamowania wydzielania TSH. Jeśli nie uzyskano remisji raka, leczenie to należy prowadzić przez całe życie by stężenie TSH utrzymywało się na poziomie $< 0,1$ mIU/l.

Wśród innych metod postępowania oprócz teleradioterapii, leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatynib stosuje się w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki takiej terapii są obiecujące, 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: AWA Nexavar 2015, Szczeklik 2016 i 2017, KRN 2018, Berdelou 2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

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

Zródło: ChPL Nexavar

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

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Nexavar (sorafenib)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.07.2006 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Nexavar jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii, do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy,

	opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Nexavar

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>

Lek Nexavar zarejestrowany jest we wskazaniu: postępujący, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, zróżnicowany (brodawkowaty/pęcherzykowy/z komórek Hürthle'a) rak tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym. Analizowane wskazanie obejmuje agresywnego, objawowego i nieoperacyjnego raka brodawkowatego tarczycy. Wskazanie to stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego do pacjentów z jednym z rodzajów raka zróżnicowanego tarczycy – rak brodawkowaty. W zleceniu nie wskazano, iż terapia będzie prowadzona po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Należy jednak zaznaczyć, iż zgodnie z wytycznymi klinicznymi leki biologiczne (sorafenib, lenvatynib) są rekomendowane do stosowania u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST. Tym samym należy przyjąć, iż pacjenci kwalifikowani do leczenia sorafenibem odbyli nieskuteczną terapię z zastosowaniem jodu promieniotwórczego (terapia refundowana).

Koniecznym jest również zaznaczenie, iż lek Nexavar podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w 2015 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” – wskazanie szersze niż określone w obecnym zleceniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w tym przypadku były **negatywne**. W uzasadnieniu stanowiska RP wskazano, że *ten drogi lek nie zwycięża choroby, tylko najwyżej przedłuża przeżycie bez progresji, powodując u większości leczonych ciężkie objawy niepożądane, prowadzące u ¼ leczonych do przerwania kuracji. Umiarkowanej jakości dowody naukowe nie potwierdzają 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)*. Negatywną rekomendację Prezesa Agencji uzasadniono następująco: *wyniki oceny technologii medycznej wskazują na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego związanego z zastosowaniem leku Nexavar w terapii zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii*.

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

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

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

Profesor Lewiński zaznaczył, że choroba może w różnym stopniu upośledzać aspekty jakości życia, tj. powodować problemy w zakresie samoopieki, wykonywania zwykłych czynności, powodować umiarkowany ból/dyskomfort oraz krańcowy niepokój/przygnębienie. Zastosowanie sorafenibu we wnioskowanym wskazaniu będzie miało wpływ na poprawę powyżej wskazanych aspektów jakości życia.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X

Jako uzasadnienie istotności wnioskowanej technologii medycznej profesor Lewiński podał, że *najskuteczniejsze jest leczenie operacyjne. Jeśli rozpatrujemy sytuację, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, najskuteczniejsze, zdaniem eksperta, jest zastosowanie sorafenibu.*

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza nowotworowego. Skuteczność leczenia preparatem sorafenib była potwierdzona u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) – zaawansowanym miejscowo i/lub z przerzutami DTC opornymi na leczenie jodem promieniotwórczym 131I. Najważniejszym aspektem stanowiącym argument potwierdzający zasadność stosowania leku w analizowanym wskazaniu, jest fakt, iż jest to w chwili obecnej lek najskuteczniej wydłużający przeżycie bez progresji choroby.

Ekspert w przesłanej opinii wskazał również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Objawy związane z obecnością przerzutów odległych, głównie do płuc, oraz nacieku miejscowego. Bardzo dotkliwym objawem choroby zaawansowanej jest duszność.

Profesor Lewiński zaznaczył, że *w sytuacji, gdy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, rokowanie u pacjentów nieleczonych jest złe. W przypadku oporności przerzutów na 131I, 10 lat przeżywa 10% chorych, a średni okres przeżycia od wykrycia przerzutów do wynosi 3-5 lat.*

Użyteczność stanów zdrowia

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

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

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii sorafenibem w leczeniu brodawkowego raka tarczycy przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane. Ze względu

na fakt, iż stosowanie sorafenibu w rakach zróżnicowanych tarczycy (w tym w raku brodawkowatym) podlegało ocenie Agencji w 2014 r. AOTM-OT-4351-41/2014 zdecydowano o przeprowadzeniu aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w ramach prowadzonej wówczas oceny (wyszukiwanie publikacji opublikowanych od września 2014 r.). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.12.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez trzy osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z brodawkowatym rakiem tarczycy. W przypadku braku odnalezienia publikacji dotyczących brodawkowatego raka tarczycy zdecydowano o możliwości włączenia do analizy publikacji, w których oceniano skuteczność interwencji w szerszym wskazaniu tj.: w zróżnicowanym raku tarczycy.

Interwencja: sorafenib.

Komparator: lenvatynib. W przypadku braku odnalezienia badań bezpośrednio porównujących terapię z zastosowaniem sorafenibu i lenvatynibu zdecydowano o włączeniu do analizy badań, w których komparator stało najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

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

Data publikacji: po wrześniu 2014 r.

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

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych i badań, w których zaprezentowano wyniki wyłącznie dla pacjentów z rakiem brodawkowatym.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań RCT bezpośrednio porównujących terapię sorafenibem i lenvatynibem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy sorafenibem i lenvatynibem – Kawalec 2016 w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Nie odnaleziono przeglądów, ani badań RCT opublikowanych po 2016 r., w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ww. technologii.

Do analizy włączono również 2 przeglądy systematyczne Donato 2018 i Klein Hesselink 2015, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu. W przeglądzie Donato 2018 przedstawiono również dane dotyczące terapii lenvatynibem, jednak nie dokonano w nim oceny porównawczej.

Nie odnaleziono badań RCT dotyczących terapii sorafenibem opublikowanych po czasie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy AOTM-OT-4351-41/2014, w związku z powyższym ocenę skuteczności ograniczono do przedstawienia wyników pochodzących z przeglądów systematycznych.

Ze względu na ograniczenia dotyczące wnioskowania na temat przeżycia całkowitego pacjentów na podstawie badań włączonych do analizy dla leku Nexavar przeprowadzonej w 2014 r. (AOTM-OT-4351-41/2014) w niniejszym raporcie dodatkowo przedstawiono wyniki abstraktu Brose 2016, stanowiące uzupełnienie danych z dłuższego okresu obserwacji badania DECISION (szczegółowy opis badania w dokumencie AOTM-OT-4351-41/2014). Powyższy abstrakt nie został uwzględniony w przeglądach systematycznych włączonych do niniejszego raportu.

6.2.1. Ocena jakości przeglądów włączonych do analizy i ograniczenia analizy

Jakość przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR.

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

Przeegląd Donato 2018, stanowił przegląd niskiej jakości. Uzyskał on jedynie 6 punktów na 16 możliwych do uzyskania (należy wziąć jednak pod uwagę, iż 4 punkty zostały odjęte z powodu braku przeprowadzenia metaanalizy, która w przypadku rozpatrywanego problemu, nie była możliwa). Punktację obniżono ze względu na brak szczegółowych informacji o wynikach przeprowadzonego wyszukiwania (brak informacji o usunięciu duplikatów, brak listy odrzuconych badań), Jednocześnie w przeglądzie nie przeprowadzono oceny ryzyka popełnienia błędu w badaniach.

Przeegląd systematyczny Klein Hesselink 2015 – uzyskał 13 na 16 możliwych do uzyskania punktów. Powyższa ocena może być błędna, ze względu na fakt, iż w przypadku 3 pytań nie przydzielono punktów ze względu na brak dostępu do suplementu, w którym prawdopodobnie zostały przedstawione dane niezbędne do przeprowadzenia oceny.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem;
- w przeglądach systematycznych włączonych do analizy nie przedstawiono wyników odrębnie dla populacji z rakiem brodawkowatym tarczycy;
- kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego Donato 2018 w zakresie interwencji wskazywały „nowe” i „zaawansowane” technologie, co może wpływać na brak odnalezienia wszystkich publikacji dotyczących inhibitorów kinazy tyrozynowej, w tym sorafenibu i lenwatinibu;
- możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w publikacji Kawalec 2016 budzi wątpliwości. Wprawdzie autorzy przeglądu zwrócili uwagę na konieczność interpretowania otrzymanych wyników z ostrożnością, jednakże jak wskazano w dokumencie NICE z 2017 r. – Multiple Technology Appraisal – Lenwatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after rediactive iodine, grupa oceniająca (Assessment Group) zwróciła uwagę, iż istnieją obawy czy dane z prób SELECT i DECISION mogą zostać włączone do tej samej sieci porównań. Przede wszystkim wskazano na różnice między charakterystykami włączanych do badań populacji. Ponadto analiza danych PFS metodą Kaplana-Meiera, wykazała, że profil ryzyka dla grup otrzymujących placebo w badaniu SELECT i DECISION nie był porównywalny. Co więcej grupa oceniająca uznała, iż dla większości danych dotyczących przeżycia w obu badaniach nie było spełnione założenie o proporcjonalności hazardu;
- sposób zaprojektowania badania DECISION metodą grup naprzemiennych, a co za tym idzie fakt włączania pacjentów z ramienia placebo do terapii sorafenibem w przypadku wystąpienia progresji choroby wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na temat różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki analizy przeprowadzonej w 2014 r. – AOTM-OT-4351-41/2014

W 2014 r. do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 RCT – DECISION, w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo sorafenibu z placebo w leczeniu pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Badanie oceniono na 5/5 punktów w skali Jadada. W analizie przedstawiono również wyniki badań jednoramiennych: Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 (publikacje Hoftijzer 2009 oraz Schneider 2012), Kloos 2009 i Pitoia 2014 charakteryzujące się umiarkowaną jakością (5-6/8 pkt wg NICE).

Skuteczność

W RCT wykazano IS dłuższy PFS w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; p< 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji

choroby (TTP) była istotnie statystycznie dłuższa na korzyść sorafenibu (HR= 0,56, 95% CI: 0,43; 0,72; $p < 0,0001$). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Na wykazanie IS dłuższego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów przyjmujących sorafenib miało wpływ zastosowanie metody korygującej o efekt cross-over przejścia pacjentów z placebo na sorafenib po osiągnięciu progresji choroby. Wynik otrzymany metodą Rank preserved structure failure time był IS na korzyść sorafenibu, natomiast wynik otrzymany metodą Iterative parameter estimation nie był IS. Z ostrożnością należy zatem podchodzić do wnioskowania dotyczącego przełożenia poprawy PFS na wzrost OS.

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

W badaniach bez grupy kontrolnej wykazano dłuższy PFS niż w badaniu DECISION. Mediana PFS w badaniu Hoftizjer 2009 u pacjentów z DTC wyniosła 18,0 miesięcy. Najdłuższą medianę PFS – 21,0 miesięcy wykazano w badaniu Gupta-Abramson 2008. W badaniu Kloos 2009 dłuższą medianę PFS wykazano w grupie pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy leczonych chemioterapią – 16,0 miesięcy, natomiast w grupie pacjentów nieleczonych chemioterapią mediana PFS była zbliżona do raportowanej w badaniu DECISION – 10,0 miesięcy.

Najdłuższą medianę OS – 37,5 miesiąca odnotowano u chorych z rakiem brodawkowatym tarczycy poddanych wcześniej chemioterapii. W podgrupie pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy niepoddanych chemioterapii mediana przeżycia całkowitego wyniosła 23 – 24 miesiące (Kloos 2009). W badaniu Schneider 2012 mediana OS wyniosła 34,5 miesiąca.

Do analizy klinicznej w 2014 r. włączono również 7 przeglądów systematycznych. 2 przeglądy dotyczyły wnioskowanej populacji docelowej – Shen 2014 oraz Andersen 2013, natomiast pozostałe dotyczyły szerszej populacji lub innej interwencji. Wyszukiwanie obejmowało publikacje od 2011 roku. W najbardziej aktualnym na czas przygotowywania AWA AOTM-OT-4351-41/2014 przeglądzie Shen 2014 wykazano, że sorafenib wykazuje umiarkowaną skuteczność u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, z opornością na radioterapię jodem promieniotwórczym. Jednakże inhibitory kinaz tyrozynowych uznawane są przez wielu lekarzy za obiecujące. Leczenie sorafenibem wiąże się z wysoką częstością występowania AEs.

Bezpieczeństwo:

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

- zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,13 (95% CI: 1,07; 1,20),
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem RR= 1,41 (95% CI: 1,06; 1,89),
- wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych RR= 2,56 (95% CI: 2,01; 3,31),
- zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych 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).

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

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

W badaniach kohortowych obserwowano zdarzenia niepożądane o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL – zaburzenia skórne i tkanki łącznej w szczególności zespół ręka-stopa (13-93%), wysypka (13-80%) czy łysienie (13-79%).

W większości przeglądów profil bezpieczeństwa sorafenibu był podobny. Większość działań niepożądanych to działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Działania niepożądane 3.- 4. stopnia obserwowane były rzadko – u ok. 6% pacjentów przyjmujących sorafenib.

Aktualizacja analizy skuteczności leku Nexavar na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych

Tabela 5. Wyniki przeglądów systematycznych dot. sorafenibu w leczeniu nowotworów zróżnicowanych tarczycy

Źródło	Metodyka	Wyniki
Sorafenib vs Lenvatynib		
<p>Kawalec 2016 Źródło finansowania: brak zewnętrznych finansowania. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: Ocena potencjału terapeutycznego lenvatynibu i porównanie go z sorafenibem u dorosłych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RR-DTC) Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library i www.clinicaltrials.gov do maja 2016 r. Włączone badania: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu i lenvatynibu; korzystano również z doniesień dotyczących badań w formie abstraktów Sposób przeprowadzenia porównania: Porównanie dostosowane, pośrednie zmodyfikowaną metodą Buchera Włączone badania: 2 RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> DECISION – leczenie pacjentów z RR-DTC sorafenibem SELECT – leczenie pacjentów z RR-DTC lenvatynibem 	<p>Lenvatynib vs sorafenib <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS – HR=0,36; 95%CI (0,22, 0,57) – lenvatynib IS skuteczniejszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z sorafenibem ($p<0,05$) OS <ul style="list-style-type: none"> okresowa analiza (interim) ze względu na brak dojrzałych danych – HR=0,78; 95%CI (0,42, 1,42) – brak IS różnic analiza danych z dłuższego okresu obserwacji z zastosowaniem RPSFT (ang. rank preserving structural failure time) – HR=0,77; 95%CI (0,44, 1,35) – brak IS różnic Obiektywna ocena odpowiedzi oceniona za pomocą parametru RB – względna korzyść (ang. relative benefit) <ul style="list-style-type: none"> RB=1,72; 95%CI (0,15, 19,40) – brak IS różnicy Kontrola choroby <ul style="list-style-type: none"> RB=0,98; 95%CI (0,74, 1,31) – brak IS różnicy <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Profil bezpieczeństwa ocenianych technologii był zbliżony.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem – OR=2,55, 95%CI (0,59, 11,57) – brak IS różnic Ciężkie zdarzenia niepożądane – RR=1,26, 95%CI (0,32, 4,96) – brak różnic IS Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – RR=1,69, 95%CI (1,69, 9,6) – IS różnica na korzyść sorafenibu. <p>Sorafenib IS częściej prowadził do wystąpienia łysienia niż lenvatynib i IS rzadziej do rozwoju nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Biorąc pod uwagę inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia i dotyczyły co najmniej 10% pacjentów, nie stwierdzono IS różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w zakresie: biegunki, nudności, zmęczenia, osłabienia, zmniejszonego apetytu lub anoreksji, zmniejszenia masy ciała, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, bólu głowy, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (reakcja skórna ręka-stopa), wysypki, dysfonii, zaparc, bólu brzucha, bólu jamy ustnej i gardła oraz hipokalcemii.</p> <p>Komentarz autorów przeglądu: Z powodu różnic metodologicznych i różnego okresu obserwacji w badaniu SELECT i DECISION wyniki dotyczące porównania pośredniego w zakresie PFS i OS powinny być interpretowane z ostrożnością. Do badania SELECT włączano pacjentów z bardziej zaawansowaną i agresywną chorobą niż do badania DECISION, co może wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla lenvatynibu względem placebo, a co za tym idzie w porównaniu z sorafenibem. Ponadto w badaniu SELECT wykorzystano kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1, co również może wpływać na lepsze wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów przyjmujących lenvatynib.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Istnieją silne dowody wskazujące na skuteczność sorafenibu i lenvatynibu w leczeniu pacjentów z RR-DTC, z istotną statystycznie różnicą w PFS. Profil bezpieczeństwa obu leków był akceptowalny i porównywalny, chociaż lenvatynib zdaje się w większym stopniu zwiększać nadciśnienie tętnicze. Problem ten wymaga jednak dalszych badań. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych bezpośrednio porównujących lenvatynib i sorafenib.</p>
Sorafenib		
<p>Donato 2018 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Autorzy zgłosili</p>	<p>Metodyka: Przegląd literatury (autorzy nie wskazali, iż przegląd został przeprowadzony w sposób systematyczny, jednak biorąc pod uwagę jego opis analityczny Agencji uznali, iż został on przeprowadzony</p>	<p><u>Skuteczność sorafenibu w populacji z DTC – badanie DECISION:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sorafenib vs placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 10,8 vs 5,8 miesiąca) OS – nie odnotowano IS różnic Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania sorafenibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (12,2 vs 0,5%) Korzyści ze stosowania terapii odnieśli przede wszystkim pacjenci z

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>systematycznie)</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania nowych, zaawansowanych metod terapii w leczeniu zaawansowanego, agresywnego DTC</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed, Embase, Cochrane Library bazy badań klinicznych oraz referencje pochodzące z odnalezionych publikacji; wyszukiwanie obejmowało okres 7 lat (do kwietnia i czerwca 2017 r.) (włączenie starszych publikacji było możliwe, gdy uznano, iż jest to zasadne z punktu widzenia celu analizy i kontekstu rozpatrywanego problemu).</p> <p>Włączone badania dot. sorafenibu:</p> <p>Spośród 59 artykułów włączonych do przeglądu, 2 dotyczyły terapii sorafenibem (Klein Hesselink 2015, Brose 2014), a 2 terapii lenwatinibem (Schlumberger 2015, Brose 2017)</p>	<p>przerzutami do płuc. W przypadku przerzutów do kości uzyskano niewiele ką odpowiedzi.</p> <p>Skuteczność lenwatinibu w populacji z DTC – badanie SELECT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenwatin b vs placebo istotnie statystycznie wydłużał czas wolny od progresji choroby (PFS) (mediana odpowiednio: 18,3 vs 3,6 miesiąca) • OS – nie odnotowano IS różnic; analiza w podgrupach do badania SELECT wykazała IS różnicę w zakresie poprawy OS u pacjentów starszych, niemniej w tej grupie pacjentów dochodziło do częstszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych • Odsetek odpowiedzi w przypadku stosowania lenwatinibu był istotnie statystycznie wyższy niż w przypadku placebo (64,8 (w tym 4 przypadki odpowiedzi całkowitej) vs 1,5%) • Progresja choroby wystąpiła u 6,9% chorych stosujących lenwatin b i 39,7% pacjentów w grupie placebo <p>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib <p>Zdarzenia niepożądane, oraz konieczność redukcji dawki/ przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia były bardzo częste. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu DECISION były: reakcja skórna ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka, zmęczenie, utrata masy ciała i nadciśnienie. • Lenwatin b <p>W badaniu SELECT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów stosujących lenwatinib, co doprowadziło do przerwania leczenia u 14,2% pacjentów (w grupie placebo terapię przerwało 2,3% pacjentów). Sześć spośród 20 zgonów, do których doszło podczas badania zostało powiązanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniu SELECT były: nadciśnienie, proteinuria, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niewydolność nerek i wątroby, zapalenie żołądka i jelit, wydłużenie odstępu QT i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii.</p> <p>Do przeglądu Donato 2018 włączono również przegląd Klein Hesselink 2015, którego wyniki przedstawiono szczegółowo poniżej.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Wnioski autorów przeglądu dotyczyły wszystkich analizowanych technologii. Poniżej przedstawiono podsumowanie dotyczące jedynie terapii TKI.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej wpływają na istotne wydłużenie PFS, jednak ich stosowanie wiąże się ze znaczącą toksycznością. Korzyści ze stosowania TKI w zakresie poprawy OS nie zostały jeszcze dowiedzione. Wymaga to jednak długotrwałych badań. Co więcej dowiedzenie wyższości TKI nad placebo w tym zakresie jest trudne w przypadku badań projektowanych w metodologii grup naprzemiennych.</p> </p>
<p>Klein Hesselink 2015</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p>Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p>	<p>Metodyka:</p> <p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą (włączano badania kliniczne i obserwacyjne)</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Przegląd systematyczny dowodów dotyczących stosowania różnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKI) w nowotworach tarczycy. Celem przeglądu było podsumowanie danych dotyczących odpowiedzi i toksyczności TKI u pacjentów z nowotworami tarczycy</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane, Academic Search Premier, CINAHL do 9 stycznia 2014 r.</p> <p>Włączone badania dot.</p>	<p>Przegląd systematyczny odnosi się jedynie do możliwości stosowania sorafenibu, gdyż lenwatinib został zarejestrowany w 2015 r.</p> <p>Skuteczność w populacji z DTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (CR + PR) (7 badań – 370 pacjentów) – wyrażona jako odsetek pacjentów z odpowiedzią – 17%, 95%CI (12, 24) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 0,4%, 95%CI (0, 2) • Korzyść kliniczna (CR + PR + utrzymująca się SD) (4 badania – 306 pacjentów) – wyrażona jako odsetek pacjentów– 53%, 95%CI (48, 59) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 33%, 95%CI (28, 39) <p>Bezpieczeństwo w populacji z DTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki lub zaprzestania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych (3 badania – 255 pacjentów) – 67%, 95%CI (61, 73) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 8%, 95%CI (5, 12) • Odsetek pacjentów z reakcją skórą ręka-stopa (3 badania – 255 pacjentów) – 76%, 95%CI (71, 81) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (1 badanie – 210 pacjentów)– 10%, 95%CI (6, 14)

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>sorafenibu:</p> <p>Spośród 22 badań włączonych do przeglądu 8 dotyczyło sorafenibu, z czego 7 populacji pacjentów ze zróżnicowanym nowotworem tarczycy (DTC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z biegunką (3 badania – 255 pacjentów) – 66%, 95%CI (60, 72) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 16%, 95%CI (12, 20) • Odsetek pacjentów, u których występowały mdłości/wymioty (2 badania – 238 pacjentów) – 19%, 95%CI (15, 25) w grupie pacjentów stosujących sorafenib. Wyniki dla grupy kontrolnej (2 badania – 283 pacjentów)– 12%, 95%CI (9, 17) <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Wnioski autorów przeglądu dotyczyły wszystkich analizowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej.</p> <p>Autorzy zaznaczyli, iż leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej pacjentów ze zróżnicowanymi nowotworami tarczycy jest rozczarowujące w odniesieniu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Dla pacjentów z progresją choroby leki te mogą stanowić ostatnią opcję leczenia. Terapia tymi lekami rozpoczynana jest jednak u pacjentów bez nagłej progresji, dla których toksyczność może przewyższać korzyści z tego leczenia. W związku z powyższym autorzy przeglądu zasugerowali, aby rozważyć możliwość terapii z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej jedynie w przypadku nagłej progresji choroby, do czasu uzyskania danych potwierdzających skuteczność tej terapii we wcześniejszych stadiach choroby.</p>

Dodatkowe dane dot. OS do badania DECISION, nieuwzględnione w przeglądach systematycznych – Brose 2016

Wyniki badania DECISION zaprezentowane w analizie AOTMIT z 2014 r. nie uwzględniały dojrzałych danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS), gdyż pierwotna analiza danych została przeprowadzona w sierpniu 2012 r. W abstrakcie Brose 2016 autorzy badania przedstawili dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów w okresie obserwacji od 9 miesięcy do 36 miesięcy z analizą eksploracyjną, dostosowaną pod względem metodyki cross-over badania.

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

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

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

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

*dane nie zostały dostosowano do informacji o zmianie leczenia

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

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL są: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy. Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi 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 15. 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*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*), nadciśnienie tętnicze
	Często	nagłe zaczerwienienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	wyciek z nosa, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
	Często	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka), dyspepsja, dysfagia, choroba, refleksowa przetyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	suchość skóry, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa**, rumień, świąd
	Często	rogowiak kolczystokomórkowy/rak płasko komórkowy skóry, złuszczone zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry, hiperkeratoza
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowy
	Często	ból stawów, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	niewydolność nerek, białkomocz
Zaburzenia układu	Często	zaburzenia erekcji

rozrodczego i piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka
	Często	astenia, zespół grypopodobny, zapalenie błon śluzowych
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności, amylazy, wzrost aktywności lipazy
	Często	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

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

o Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

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

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

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

ADRR

W dniu 10.12.2018 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie ADRR (European database of suspected adverse drug reaction reports). Odnaleziono informację o 9999 zgłoszeniach przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych do listopada 2018 r. dla produktu leczniczego Nexavar. Mężczyzn i kobiet dotyczyło odpowiednio 70,9% i 23% zgłoszeń.¹ 47,9% zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku 65-85 lat. Jednocześnie baza ADRR podaje, że liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 21 585. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3145), reakcji z grupy *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy* (2781) oraz zaburzeń żołądka i jelit (2742).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Nexavar (sorafenib).

FDA

¹ Pozostałe przypadki nieokreślone (not specified)

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)². 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 embrion i płód* dodano fragment: Kobiety w ciąży oraz w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o potencjalnym ryzyku stosowania leku Nexavaru dla płodu. Przed rozpoczęciem podawania leku Nexavar należy zweryfikować stan ciąży. Należy wskazać kobietom w wieku rozrodczym konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po ostatniej dawce leku (...).

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

WHO

W dniu 10.12.2018 analitycy Agencji dokonali wyszukiwania w bazie VigiAccess. Odnaleziono informację o 56 155 zgłoszeniach reakcji niepożądanych dla produktu leczniczego Nexavar. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9166), w tym głównie biegunka (3811/ 9166, 42%) i mdłości (1606/ 9166, 18%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (9064), w tym przede wszystkim rumień i zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp (2924/ 9064, 32%) oraz wysypka (2058/ 9064, 23%). Odnotowano również wiele zgłoszeń reakcji niepożądanych z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (7479), w ramach których najczęściej zgłaszano zmęczenie (1862/ 7479, 25%), osłabienie (1351/ 7479, 18%) oraz zgony (1106/ 7479, 15%).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia jedynie raka brodawkowego tarczycy.

W oparciu o dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności CHMP zarekomendował dopuszczenie sorafenibu do stosowania u pacjentów z progresywnym DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Jednocześnie Komitet zaznaczył konieczność rozważenia prognozy u indywidualnego pacjenta, uwzględniając maksymalny rozmiar zmiany, objawy związane z chorobą i współczynnik progresji. Ponadto CHMP zaznaczył, 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.

W dokumencie EMA zalecono również, aby podmiot odpowiedzialny prowadził dalsze badania nad terapią z zastosowaniem mniej toksycznych dawek leku/ dawki początkowej, które jednocześnie pozwoliłyby na zachowanie skuteczności.

² 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>

Zdaniem eksperta klinicznego prof. Lewińskiego *korzyści zdrowotne zdecydowanie przeważają ryzyko, gdyż jest to leczenie przedłużające życie w sytuacji wyczerpania innych możliwości terapeutycznych, natomiast typowe działania niepożądane zwykle nie są bardzo nasilone i obejmują: erytodezestezję dłoniowo-podeszwową, biegunkę, łysienie, rumień, świąd skóry, zmęczenie, nadciśnienie, nudności, wymioty, hipokalcemię, ból głowy, kaszel, zaparcia, suchość skóry, duszność, bóle, zmniejszenie masy ciała.*

Technologia jest skuteczna w omawianym wskazaniu, pozwala uzyskać regresję lub stabilizację choroby, a 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. Skuteczność jest potwierdzona w badaniach klinicznych, w tym randomizowanych, zaślepionych, kontrolowanych placebo.

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego zidentyfikowano jedną alternatywną technologię, która mogłaby zostać zastosowana we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych – lenvatinib.

Dane o kosztach 1 opakowania leku zawierającego 112 tabletek, tj. 28 – dniowej terapii sorafenibem, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą ze zlecenia otrzymanego z MZ. Zgodnie z pismem wyjaśniającym z MZ dawka dobową leku wynosi 4 tabletki. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 28-dniowych cykli leczenia, podczas których wykorzystane zostaną 3 opakowania leku.

Cena hurtowa brutto opakowania produktu leczniczego Nexavar, zawierającego 112 tabl. przedstawiona w zleceniu – ████████ PLN jest ████████ od proponowanej ceny hurtowej brutto ████████ opakowania leku Nexavar w analizie AOTM-OT-4351-41/2014 wynoszącej ████████. Produkt leczniczy Nexavar jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Cena 1 opakowania leku brutto zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 r wynosi 14 334,33 PLN, a zgodnie z aktualnymi danymi DGL ████████. Cena przedstawiona w zleceniu jest zatem ████████ od ceny z Obwieszczenia MZ, ████████ od ceny obliczonej na podstawie danych DGL.

Koszt produktu leczniczego Lenvima (lenvatinib) zaczerpnięto z wytycznych NICE 2018. Dzienna dawka leku wynosi 24 mg (2x10 mg + 4 mg). Pacjent miesięcznie wykorzystuje 3 opakowania leku (2 opakowania zawierające tabletki z 10 mg substancji czynnej i 1 opakowanie zawierające tabletki z 4 mg). Cykl leczenia trwa 30 dni. Dla porównania cen w Wielkiej Brytanii zestawiono w tabeli poniżej również koszty produktu leczniczego Nexavar z publikacji NICE 2018.

Tabela 7. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Nexavar oraz Lenvima/1 pacjenta

Dane kosztowe*	Nexavar		Lenvima
	Dane MZ – zlecenie	NICE 2018	
Cena dziennej dawki leku netto (PLN)	██████	611,23	687,63
Cena 1 opakowania leku/ netto (PLN)	██████	17 114,55	6876,33
Cena 1 cyklu terapii netto (PLN)	██████		20 629,00
Cena 1 opakowania leku/1 cyklu terapii brutto (PLN)	██████	nd	nd
Koszt 3 cykli terapii/ 3 opakowań leku (brutto) (PLN)	██████	51 343,66	61 887,00

*cena przeliczona na PLN wg. kursu GBP z dnia 10.12.2018r – 4,7852 PLN, zgodnie z informacją podaną na stronie NBP – <http://www.nbp.pl>

Z powyższych obliczeń wynika, iż koszt 3 cykli terapii 1 pacjenta produktem Nexavar dla płatnika publicznego wyniesie około ████████ PLN. Zestawienie kosztów terapii sorafenibem i lenvatinibem w Wielkiej Brytanii

wskazuje na niższe koszty leczenia ocenianą interwencją. Określony w zleceniu MZ koszt terapii lekiem sorafenib jest [REDACTED] koszt leczenia lenvatynibem, przyjętym na podstawie danych brytyjskich.

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

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie otrzymanej opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii – 100 pacjentów.

Przyjęto, że leczenie sorafenibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci z agresywnym, nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku).

Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Nexavar w ramach RDTL

Cena 1 opakowania leku brutto (PLN)	[REDACTED]
Koszt 3 cykli terapii/ 3 opakowań leku (brutto) (PLN)	[REDACTED]
Liczba pacjentów z agresywnym, nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym	[REDACTED]
Koszt 3 cykli terapii brutto (mln PLN) w populacji pacjentów z agresywnym, nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym	[REDACTED]

Oszacowany koszt terapii 100 pacjentów trwającej 3 cykle z perspektywy płatnika publicznego może wynieść około [REDACTED] PLN. Jest to jednak oszacowanie obarczone niepewnością, gdyż brak jest danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy opornych na leczenie jodem radioaktywnym.

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- www.english.prescrire.org,
- <http://kce.fgov.be>,
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov.
- <https://www.nccn.org/>
- <https://ptok.pl/>
- <https://www.ishworld.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.termedia.pl/>

W dniach 5-7.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w zróżnicowanym raku tarczycy (w tym brodawkowatym) opublikowanych od 2015 roku. Zalecenia wydane do 2015 roku uwzględniono w analizie weryfikacyjnej: AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, stanowiącym załącznik do przedmiotowego opracowania.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje dot. leczenia raka tarczycy		
Jarząb 2018 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych*	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy	<p>Sorafenib zalecany jest w terapii zaawansowanego, nieresekcyjnego, zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowego) opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy (w tym brodawkowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (Siła zalecenia**: G1; Jakość dowodów: +++) Brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +) 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: +++) Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenvatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Siła zalecenia: G1; Jakość dowodów: +++) <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><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</i> <i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>
SIE 2018 Rekomendacje Włoskich Towarzystw Naukowych	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy	<p>Sorafenib zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowego), opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Zalecenia w zakresie terapii systemowej (inhibitory kinazy tyrozynowej, chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory kinazy tyrozynowej zatwierdzone przez FDA i EMA (tj. sorafenib i lenvatynib) uznaje się obecnie pierwszą linię terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane. Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu. <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy	<p>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym, brodawkowatym rakiem tarczycy, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym, w postaci progresywnej i/lub objawowej.</p> <p>Zasady leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym i/lub z przerzutowym, brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorafenib lub lenvatynib (opcja preferowana)^a należy rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby^b. Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych nie zatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopan b, sunityn b, vandetanib, wemurafenib, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p>systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resekcję odległych przerzutów lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby. • Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu. <p>Siła rekomendacji: 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednogłówny konsensus ekspertów NCCN)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania: NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego.</i></p>
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nawracającym zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym brodawkowym), opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Standardowe opcje leczenia przerzutowego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie L-tyroksyną; • Terapię cedowaną: sorafenib lub lenwatynib (poziom dowodów 1iDiii^o); • Leczenie operacyjne: resekcja przerzutów; • Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT) <p>Standardowe opcje leczenia nawrotowego raka tarczycy o obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne z lub bez terapii jodem radioaktywnym; • Terapię cedowaną: sorafenib lub lenwatynib u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym (poziom dowodów 1iDiii^o); • Radioterapię z pól zewnętrznych (ang. external beam radiation therapy, EBRT) • Chemioterapię. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: publiczne, United States Congress.</i></p>
<p>ATA 2015 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Sorafenib zalecany jest do rozważenia w leczeniu pacjentów z przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym brodawkowym), opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w postaci progresywnej i objawowej w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod.</p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym sorafenibu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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). <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania: ATA, bez wsparcia komercyjnego</i></p>
Rekomendacje dla technologii medycznej		
<p>NICE 2018</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatynibu w leczeniu raka tarczycy</p>	<p>Sorafenib i lenwatynib są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowego) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej; • przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na modyfikację dawkowania). <p><u>Uzasadnienie</u> 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p>wskazują na ich porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, przy czym wyższy wskaźnik odpowiedzi obserwowano u pacjentów leczonych lenwatinibem. Wskazuje się, iż uzyskanie odpowiedzi przekłada się na poprawę objawów, co wpływa na jakość życia pacjenta. Zarówno dla SOR i LEN raportowano poprawę w zakresie oceny przeżycia całkowitego względem placebo, jednocześnie wyniki obarczone 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> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</i> <i>Źródło finansowania: publiczne, Department of Health and Social Care.</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.

** Jarzab 2018, system klasyfikacji zaleceń: G1 – Silna rekomendacja (za lub przeciw) dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych, stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta; siła dowodów: +++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji; ++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski; + Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych; PolCon – Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich

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

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

c– 1iDii – zalecenie na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego, z PFS jako głównym punktem końcowym.

d – ATA 2015, system klasyfikacji zaleceń: silna rekomendacja (za lub przeciw) – korzyści zdecydowanie przeważają nad ryzykiem (lub odwrotnie); słaba rekomendacja (za lub przeciw) – zrównoważony stosunek korzyści do ryzyka; siła dowodów: umiarkowana – na podstawie RCT z poważnymi ograniczeniami lub silnych dowodów z badań obserwacyjnych; słaba – na podstawie badań obserwacyjnych lub opisów przypadków.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono 5 opracowań zaleceń klinicznych z zakresu leczenia zróżnicowanego raka tarczycy, w tym brodawkowatego (Jarzab 2018, NCCN 2018, NCI 2018, SIE 2018, ATA 2015). Ponadto, uwzględniono rekomendacje brytyjskie dotyczące stosowania sorafenibu i lenwatinibu w terapii raka tarczycy (NICE 2018). Wszystkie wytyczne wskazują na sorafenib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Wytyczne opublikowane do 2014 r. uwzględnione w AWA AOTM-OT-4351-41/2014 (PUO 2013, NCCN 2013/2014, ESMO 2012, ATA 2009) wskazują 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 2018 (National Comprehensive Cancer Network), określają lenwatinib jako terapię preferowaną w stosunku do sorafenibu.

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do sorafenibu we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73). Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 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, w tym brodawkowatego. W związku z powyższym nie można wnioskować o możliwości stosowania wymienionych leków u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy oraz nie mogą one stanowić komparatora dla sorafenibu jako terapii ratunkowej w tym wskazaniu.

W przesłanej opinii prof. Lewiński wskazał, iż *po wyczerpaniu dostępnych technologii finansowanych ze środków publicznych nie ma innych stosowanych obecnie technologii w tym wskazaniu. Jeśli nie wyczerpano, metodą z wyboru jest leczenie operacyjne i następujące po nim leczenie z zastosowaniem ¹³¹I.*

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii sorafenibem w populacji pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym, brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym można wskazać przede wszystkim lenvatynib. Należy jednak podkreślić, iż lenvatynib nie jest obecnie refundowany w Polsce. W przypadku chorych, u których nie można zastosować sorafenibu lub lenvatynibu, wytyczne wskazują najlepszą terapię wspomagającą (BSC) jako jedyną alternatywną opcję.

W związku z powyższym jako komparator dla sorafenibu stosowanego u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym brodawkowatym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto lenvatynib.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Kawalec 2016 Kawalec, P., Malinowska-Lipień, I., Brzostek, T., & Kózka, M. (2016). Lenvatynib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16(12), 1303–1309
- Donato 2018 Donato S, Santos R et. Al, Novel therapies against aggressive differentiated thyroid carcinomas, *International Journal of Endocrine Oncology*, 2018, 5(1)
- Klein Hesselink 2015 Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, et. Al., Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Endocrinology*, 2015, 172, R215 – R225
- Brose 2016 Brose M, Jarzab B, Elisei R., Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses, *Annals of Oncology* 27(Supplement 6): vi328–vi350, 2016

Rekomendacje kliniczne

- ATA 2016 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
- Jarzab 2018 Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, et al. Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. Aktualizacja na rok 2018 *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):34-74.
- NCCN 2018 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 2.2018 — November, 2018. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp 6.12.2018 r.]
- NCI 2018 PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 30.11.2018. Available at: <https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq>. Accessed [dostęp 7.12.2018 r.]
- NICE 2018 Lenvatynib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine Technology appraisal guidance [TA535] Published date: 08 August 2018
- SIE 2018 Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876

Pozostałe publikacje

- Szczeklik 2016 Gajewski P, Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016.
- ChPL Nexavar Charakterystyka Produktu leczniczego Nexavar
- Berdelou 2018 Berdelou A, Lamartina L, Klain M., et al., Treatment of refractory thyroid cancer, *Endocrine-Related Cancer* (2018) 25, R209–R223
- KRN 2018 http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor data dostępu 7.12.2018 r.
- AOTM-OT-4351-41/2014 Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4351-41/2014, Nexavar (sorafenib) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym
- Fordham 2015 Fordham B, Kerr C, Freitas H, et.al., Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, *Patient Preference Adherence*. 2015; 9: 1561–1572.
- NICE 2017 Multiple Technology Appraisal Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059] Committee papers

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 05.12.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search sorafenib[Title/Abstract]	6871
2	Search sorafenib[MeSH Terms]	0
3	Search nexavar[Title/Abstract]	154
4	Search nexavar[MeSH Terms]	0
5	Search BAY 43-9006[Title/Abstract]	134
6	Search "Sorafen b"[Mesh]	0
7	Search "Sorafen b"[Mesh] Schema: all	0
8	Search (BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[Title/Abstract] OR Sorafenib N-Oxide[Title/Abstract] OR Sorafen b N Oxide[Title/Abstract] OR BAY-673472[Title/Abstract] OR BAY 673472[Title/Abstract] OR BAY 545-9085[Title/Abstract] OR BAY 545 9085[Title/Abstract] OR BAY 5459085[Title/Abstract] OR BAY-545-9085[Title/Abstract] OR BAY5459085[Title/Abstract] OR 4-(4-(3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido)phenoxy)pyridine-2-carboxylic acid methyamide-4-methylbenzenesulfonate[Title/Abstract])	0
9	Search (BAY 43-9006[Title/Abstract] OR BAY 43 9006[Title/Abstract] OR BAY 439006[Title/Abstract] OR Sorafenib N-Oxide[Title/Abstract] OR Sorafen b N Oxide[Title/Abstract] OR BAY-673472[Title/Abstract] OR BAY 673472[Title/Abstract] OR BAY 545-9085[Title/Abstract] OR BAY 545 9085[Title/Abstract] OR BAY 5459085[Title/Abstract] OR BAY-545-9085[Title/Abstract] OR BAY5459085[Title/Abstract])	147
10	Search (#11 or #1 or #3 or #5)	6952
11	Search differentiated[Title/Abstract]	159273
12	Search different	2859890
13	Search (#13 or #14)	2991403
14	Search thyroid[Title/Abstract]	173146
15	Search thyroid[MeSH Terms]	55736
16	Search (#16 or #17)	182500
17	Search cancer[Title/Abstract]	1517313
18	Search cancer[MeSH Terms]	3107410
19	Search carcinoma[Title/Abstract]	554991
20	Search carcinoma[MeSH Terms]	599893
21	Search (#19 or #20 or #21 or #22)	3558923
22	Search (#23 and #18 and #15)	14711
23	Search (#12 and #24)	205

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 05.12.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sorafenib.ab,kw,ti.	13544
2	exp sorafenib/	25338
3	exp sorafenib/	25338
4	nexavar.ab,kw,ti.	288
5	differentiated.ab,kw,ti.	208443
6	different.ab,kw,ti.	3540754

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	thyroid.ab,kw,ti.	200982
8	exp thyroid gland/	47210
9	exp sorafenib/	25338
10	cancer.ab,kw,ti.	2131805
11	carcinoma.ab,kw,ti.	724498
12	exp carcinoma/	1024669
13	cancer.mp.	3113894
14	nexavar.mp.	2576
15	1 or 2 or 4 or 14	26132
16	5 or 6	3711906
17	7 or 8	206994
18	10 or 11 or 12 or 13	3464333
19	16 and 17 and 18	20439
20	15 and 19	615

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 05.12.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("sorafen b"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1147
2	nexavar	26
4	BAY 43 9006	33
5	BAY 439006	34
6	284461730	0
7	284461 73 0	0
8	#1 or #2 or #4 or #5	1160
9	differentiated	2722
10	different	150170
11	#9 or #10	152170
12	thyroid	5574
13	carcinoma	30632
14	cancer	131617
15	#13 or #14	139586
16	#15 and #12 and #11	646
17	#16 and #8	50

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii sorafenibem

