



**Rekomendacja nr 9/2015
z dnia 9 lutego 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar
(sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane, 112 tabl., we wskazaniu:
„Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie
jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu
lekowego.**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz uwzględniając wyniki oceny technologii medycznej, które wskazują na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego związanego z zastosowaniem leku Nexavar w terapii zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją leku Nexavar.

Za negatywną rekomendacją przemawia również wysoka niepewność oszacowań populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika, oparta wyłącznie na przypadkach nowych zachorowań, bez odniesienia się do aktualnej chorobowości zróżnicowanego raka tarczycy. Zaplanowanie realizacji świadczenia w oparciu o niedoszacowaną prognozę wpływa na ograniczenie równej dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane, 112 tabl. EAN: 5909990588169; we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego.



Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej (1078.0, Sorafenib). Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym. Literatura wyróżnia cztery główne postaci histopatologiczne raka: brodawkowaty, pęcherzykowy, anaplastyczny, (wywodzące się z komórek pęcherzykowych produkujących tyroksynę (T4) i trijodotyroninę (T3), w tym także rak z komórek Hurthle'a) i rdzeniasty z komórek okołopęcherzykowych wytwarzających kalcytoninę. Wariantem raka pęcherzykowego tarczycy w klasyfikacji WHO i AJCC jest rak oksyfilny wywodzący się z komórek onkocytarnych (rak z komórek Hurthle'a). Występują też nowotwory innego pochodzenia: chłoniaki, mięsaki oraz guzy wtórne (przerzuty innych nowotworów).

Przedmiotem oceny w ramach przedmiotowego zlecenia jest nowotwór tarczycy o utkaniu pęcherzykowym, z komórek Hurthle'a oraz rak brodawkowaty tarczycy.

Etiologia występowania tych nowotworów związana jest z czynnikami genetycznymi, niedoborem jodu w pożywieniu, ekspozycją na promieniowanie jonizujące, lub nadmierną stymulacją tarczycy przez TSH wynikającą z pierwotnej nadczynności przysadki i chorób podwzgórza.

Obraz kliniczny raka tarczycy jest niespecyficzny i pacjent może nie odczuwać dolegliwości. O występowaniu raka tarczycy mogą świadczyć twarde, nieruchome, niebolesne, o nierównej powierzchni guzki, szczególnie, gdy szybko się powiększają, zwiększony obwód szyi, powiększone i stwardniałe węzły chłonne, ponadto w miarę rozwoju choroby może pojawić się ciągła i uporczywa chrypka, kłopoty z przełykaniem lub oddychaniem.

Nie ma badań laboratoryjnych, które pozwoliłyby rozpoznać lub wykluczyć występowanie raka tarczycy (wyjątkiem jest podejrzenie występowania raka rdzeniastego, dla którego czułym markerem obecności jest kalcytonina). Wczesne rozpoznanie możliwe jest tylko na podstawie badania cytologicznego materiału pobranego z guzka (podczas biopsji cienkoigłowej), które pozwala na identyfikację raka brodawkowatego, anaplastycznego i rdzeniastego. Nie można w ten sposób rozpoznać raka pęcherzykowego, a wynik badania może jedynie wskazywać na podejrzenie jego występowania. Należy w tej sytuacji zastosować leczenie operacyjne i następnie dokładne badanie histopatologiczne.

Podstawową metodą leczenia raka tarczycy jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitym lub częściowym usunięciu tarczycy wraz z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. W leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*) (brodawkowaty, pęcherzykowy) i raka z kom. Hurthle'a zaleca się następnie uzupełniające leczenie jodem radioaktywnym.

Rak brodawkowaty zwykle daje przerzuty do węzłów chłonnych, do samego gruczołu tarczowego oraz innych narządów, a rak pęcherzykowy do płuc, wątroby, kości i mózgu. Rak z komórek Hurthle'a może mieć agresywny przebieg (w przypadku naciekania naczyń krwionośnych i u pacjentów starszych), daje przerzuty odległe do płuc dwukrotnie częściej niż rak pęcherzykowy, ale w mniejszym stopniu gromadzi jod radioaktywny (około 36% wobec 50 % w przypadku raka pęcherzykowego i brodawkowatego).

Rokowanie

Rokowanie jest zależne od typu raka oraz stopnia jego zaawansowania, a także od wdrożenia właściwej terapii.

Właściwie leczony wysoko zróżnicowany rak tarczycy wywodzący się z komórek pęcherzykowych rokuje bardzo dobrze (doniesienia literaturowe wskazują na 30 letnie przeżycie), a rak tarczycy o niskim stopniu zaawansowania pozwala na całkowite wyleczenie.

Szacowana wielkość populacji

Według Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność (liczba nowo rozpoznanych przypadków) raka tarczycy w 2011 roku wyniosła ok 2,4 tys./rok. Z tej grupy ok. 80% stanowią zróżnicowane nowotwory tarczycy. Chorobowość raka tarczycy eksperci szacują na poziomie około 20 000 osób.

Oporność DTC na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC, ang. *radioactive iodine uptake – refractory differentiated thyroid cancer*) wg ekspertów dotyczy ok. 5-10% przypadków.

Zapadalność na raka tarczycy jest uwarunkowana geograficznie i związana z niedoborem jodu w pożywieniu na terenach ubogich w jod. Zaobserwowano, że rak pęcherzykowy występuje częściej na obszarach niedoboru jodu, natomiast na obszarach o dobrym zaopatrzeniu w jod przeważa rak brodawkowaty. Ryzyko rozwoju raka jest trzy, czterokrotnie większe u kobiet niż u mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

Pacjentom z rozpoznaniem raka tarczycy po leczeniu chirurgicznym podaje się leczenie uzupełniające jodem radioaktywnym w odstępach co 6 miesięcy, które trwa do czasu uzyskania remisji, stwierdzenia progresji choroby pomimo leczenia, lub do utraty jodochwytności ognisk nowotworu, co skutkuje brakiem skuteczności tego leczenia.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) objęte refundacją ze środków publicznych są następujące substancje lecznicze: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Przy czym należy wskazać, że nie ma określonych szczegółowych kryteriów stosowania w/w leków (m. in. stopień zaawansowania nowotworu, morfologia nowotworu, linia leczenia), które wskazywałyby jednoznacznie na porównywalność względem ocenianej terapii.

Eksperti kliniczni wskazują, że w ocenianej populacji, po wystąpieniu oporności na leczenie jodem radioaktywnym stosuje się obecnie farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfonianów, leków przeciwbólowych i kortykosterydów, czyli najlepsze leczenie podtrzymujące.

Chemioterapii systemowej nie stosuje się u wszystkich chorych z rakiem tarczycy, a decyzję o jej wdrożeniu podejmuje lekarz onkolog.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii poddają w wątpliwość celowość stosowania chemioterapii (np. doksorubicyna) u pacjentów w stadium uogólnienia ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których wyczerpano możliwość leczenia izotopowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* wykazuje działanie na proliferację komórek guza. Aktualnie jest stosowany i objęty refundacją ze środków publicznych w ramach trzech programów lekowych w leczeniu:

- Raka nerki (ICD-10 C64)
- Raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)
- Nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (C15-18, C20, C48), jako stosowany poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Ocenę kliniczną oparto na jednym badaniu randomizowanym o wysokiej wiarygodności (DECISION) porównującym sorafenib z placebo oraz na kilku badaniach kohortowych (Ahmed 2011, Gupta-Abramson 2008, Hoftijzer 2009 z publikacją Schneider 2012 Kloos 2009 i Pitoia 2014), które ze względu na ograniczoną populację, metodykę badania II fazy, brak zaślepienia oraz brak grupy kontrolnej mają ograniczoną wartość przy wnioskowaniu o skuteczności klinicznej terapii sorafenibem.

Populacja pacjentów badania DECISION nie odzwierciedla w pełni populacji określonej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. U około 82% pacjentów morfologia nowotworu jest spójna z opisywaną w programie lekowym (ok. 10% pacjentów włączonych do badania występował nisko zróżnicowany nowotwór tarczycy, a u pozostałych osób odnotowano nowotwór innego typu o niezróżnicowanych komórkach lub nowotwór nie został histologicznie zidentyfikowany). Ponadto, u 42% pacjentów objętych badaniem stosowano wcześniej radioterapię.

Wskazać też należy, że populacja objęta badaniem była bardzo niejednorodna pod względem czasu choroby od momentu postawienia rozpoznania, ponieważ do badania włączano pacjentów, którzy żyli z rozpoznaniem nowotworu tarczycy średnio 5,5 roku, ale zakres czasu od postawienia rozpoznania do kwalifikacji do badania wyniósł od 3,9 miesiąca do 33 lat.

Zaznaczyć należy, że wskazane przez wnioskodawcę, w kryteriach włączenia do przeglądu, komparatory wg PICO uwzględniające wyłącznie placebo i BSC uniemożliwiają włączenie do porównania innych aktywnych terapii, które mogą być stosowane w ocenianym wskazaniu (jest to ograniczenie tego przeglądu z punktu widzenia rzeczywistości płatnika publicznego, ponieważ tak zdefiniowane kryteria nie pozwalają na przedstawienie porównania z terapiami, które są dostępne w Polsce).

Wyniki przeprowadzonej na podstawie badania DECISION analizy skuteczności sorafenibu względem placebo wskazują na

- istotną statystycznie przewagę na korzyść sorafenibu dla następujących punktów końcowych:
 - czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – u pacjentów, którym podawano sorafenib odnotowano czas (10,8 msc vs 5,8 msc);
 - mediany czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) (msc 11,1 vs 5,7 msc);
- brak różnicy istotnej statystycznie między sorafenibem a placebo w zakresie całkowitego przeżycia;
- istotną statystycznie przewagę na korzyść placebo w ocenie jakości życia. W trakcie stosowania leczenia u pacjentów przyjmujących sorafenib odnotowywano spadek jakości życia i różnica ta była istotna statystycznie w porównaniu do pacjentów stosujących placebo.

Ponadto należy zaznaczyć, że w ocenianym badaniu 75 pacjentów (36%) spośród leczonych sorafenibem oraz 22 pacjentów (10%) leczonych placebo przerwało badanie. Przyczyny przerwania badania odpowiednio w grupie leczonej sorafenibem oraz w grupie placebo dotyczyły: działań niepożądanych odpowiednio 31 (15%) i 5 (2%) pacjentów; progresji choroby odpowiednio 21 (10%) i 3 (1%) pacjentów; wycofania zgody na udział w badaniu 12 (6%) i 10 (5%); zgon (6 (3%) i 2 (1%), utraty z obserwacji 3 (1%) i 1 (<1%), decyzja badacza 1 (<1%) i 1 (<1%) oraz złamania warunków protokołu badania (1 (<1%) i brak w grupie placebo.

Wobec powyższego wskazać należy, że trudno jest oszacować korzyść kliniczną wydłużonego czasu przeżycia wolnego od progresji. Wskazuje się, że związku z utratą pacjentów z badania, czas przeżycia wolnego od progresji choroby dla grupy leczonej sorafenibem może być zawyżony.

Dla poszerzenia analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykorzystano dodatkowo 5 prospektywnych badań kohortowych o łącznej populacji N=138 pacjentów, zgodnej z wnioskowaną w programie lekowym w zakresie rozpoznania typu raka tarczycy. Jednak do badań włączano także pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia jodem radioaktywnym lub wręcz wyłączono tych z niskim wychwytem jodu, stąd populacje tych badań nie odzwierciedlają w pełni kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, a oceniane populacje nie przedstawiają efektów, które mogą być odnotowane podczas leczenia w programie lekowym.

Ocena bezpieczeństwa każdej terapii stanowi uzupełnienie informacji odnoszącej się do możliwych działań niepożądanych wynikających ze stosowania terapii, zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Źródłem informacji o bezpieczeństwie stosowania sorafenibu u chorych z DTC (zróżnicowany rak tarczycy) było głównie badanie DECISION, gdzie wykazano, że porównaniu do placebo istotnie statystycznie częściej w grupie sorafenibu występowały:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- wstrzymanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ryzyko to było ponad dwu i półkrotnie większe w grupie sorafenibu.
- zakończenie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ryzyko to było blisko pięciokrotnie większe w grupie sorafenibu.
- zmniejszenie dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ryzyko to było siedmiokrotnie większe w grupie sorafenibu.

Istotnych statystycznie różnic porównania sorafenibu z placebo nie wykazano odnośnie częstości wystąpienia:

- zgonów: 12 przypadków w grupie sorafenibu (w tym 7 z powodu choroby nowotworowej, 3 przypadki zgonu w wyniku zapalenia płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zawału serca a dla 2 nie ustalono przyczyny) vs 6 przypadków w grupie placebo. W obu grupach leczenia po jednym przypadku zgonu uznano za związany z leczeniem (zawał serca w grupie sorafenibu oraz krwaka podtwardówkowego w grupie placebo),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. inny nowotwór, duszności oraz plyn w jamie opłucnej.

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych (> 40%) w grupie sorafenibu należy wymienić: zespół ręka-stopa, biegunka, łysienie, wysypka/złuszczenie, zmęczenie, utrata wagi i nadciśnienie tętnicze. Ponadto zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną wstrzymania podawania sorafenibu (55 chorych; 26,6%), redukcji jego dawki (70 chorych; 33,8%) oraz całkowitego wycofania leczenia (11 chorych; 5,3%).

Odnotowano istotne statystycznie różnice w występowaniu zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub 4. Na niekorzyść chorych leczonych sorafenibem w porównaniu do placebo odnotowano w odniesieniu do: zespołu ręka-stopa (ponad osiemdziesięciopięciokrotnie częściej), biegunki, wysypki lub złuszczenia skóry, zmęczenia, utraty masy ciała, nadciśnienia tętniczego, zmniejszenia łaknienia, hipokalcemii oraz wzrostu aktywności ALT (aminotransferaza alaninowa).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami dla punktów końcowych: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, świąd, zaparcia, duszność, neuropatia czuciowa, ból brzucha, ból kończyn, inne zdarzenia dermatologiczne, zmiana głosu, gorączka, wymioty, ból pleców, ból, wzrost aktywności AST (aminotransferaza asparaginowa).

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nexavar) obserwowanymi w badaniach klinicznych były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie, nadciśnienie tętnicze /przełom nadciśnieniowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, wysypka, łysienie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA).

Po wprowadzeniu do obrotu, jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$) działania niepożądane opisywano: zakażenia, limfopenia, jadłowstręt, hipofosfatemia, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem), biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, nadciśnienie tętnicze, łysienie, suchość skóry, wysypka, zespół ręka-stopa, rumień, świąd, zmęczenie, ból mięśniowy, ból (w tym jamy, ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy), gorączka oraz zmniejszenie masy ciała czy też wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy.

W ChPL zawarto także ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z DTC. Odnotowywano głównie hipokalcemię, którą zgłaszano blisko 3,5 krotnie częściej u pacjentów leczonych sorafenibem niż u przyjmujących placebo.

Wyniki włączonych do analizy bezpieczeństwa badań kohortowych potwierdzają występowanie zdarzeń niepożądanych o profilu zbliżonym do badania DECISION oraz ChPL.

Na stronach agencji EMA i FDA odnaleziono ostrzeżenia i komunikaty o działaniach niepożądanych (AEs) sorafenibu:

EMA 2014:

- Najważniejsze ciężkie to: zawał mięśnia sercowego lub jego niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, krwotoki, nadciśnienie tętnicze lub przełom nadciśnieniowy;
- Najczęstsze związane ze stosowaniem produktu Nexavar: biegunka, wysypka, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (wysypka i ból na wewnętrznej części dłoni i na podeszwach stóp) oraz zmęczenie;
- AEs raportowano podczas leczenia sorafenibem u 6001 chorych: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej u 1827 (30%) chorych, zaburzenia ze strony układu pokarmowego u 1710 (28%) chorych i nowotwory (łagodne, złośliwe, niesprecyzowane, w tym cysty oraz polipy) u 1692 (28%) chorych (EudraVigilance).

FDA 2010 – 2013 ostrzeżenia:

- Jednoczesne podawanie neomycyny doustnie powoduje zmniejszenie ekspozycji na sorafenib;
- Nexavar może wydłużać odstępn QT / QTc;
- Ryzyko poważnej toksyczności dermatologicznej: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka;
- Występowanie indukowanego przez sorafenib polekowego zapalenia wątroby;
- Po wprowadzeniu leku do obrotu dodano: wywołane lekiem zapalenie wątroby, dermatologiczne: zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN), nadwrażliwość: obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna; mięśniowo-szkieletowe: rhabdomyoliza, martwica kości szczęki; zdarzenia podobne do śródmiąższowej choroby płuc, upośledzenie supresji hormonu stymulującego tarczycę (TSH) w DTC;
- Dodatkowe dane z wielu badań klinicznych spowodowały zmianę klasyfikacji dla zastoinowej niewydolności serca – jako częste działanie niepożądane. Dodano zespół Stevensa-Johnsona, nadczynność tarczycy i zdarzenia podobne do choroby śródmiąższowej płuc do niezbyt częstych działań niepożądanych; sercowo-naczyniowe: często: zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego i/lub zawał, niezbyt często: przełom nadciśnieniowy;

rzadko: wydłużenie odstępu QT; metabolizm i odżywianie: hipokalcemia; hipokaliemia, białkomocz i zespół nerczycowy.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

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

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-efektywności (opartej o wynik zyskanych lat życia) oraz analizę kosztów-użyteczności (opartej o wynik lat życia skorygowanych o jakość) z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy NFZ+pacjent) w 30-letnim horyzoncie czasowym.

W opinii Agencji należy mieć ograniczone zaufanie do wyników oszacowań opłacalności terapii ze względu na:

- wątpliwości przedstawione w analizie wnioskodawcy dotyczące uwzględnionych wyników (w tym niepewność oszacowań dla punktów końcowych, które wg wnioskodawcy nie uzyskały mediany w ocenianym badaniu);
- przyjęty horyzont czasowy (biorąc pod uwagę wiek pacjentów kwalifikowanych do badania; który średnio wynosił 60 lat (zakres wieku leczonych pacjentów: 24-87 lat));

- wyniki dotyczące lat życia skorygowanych o jakość: badanie kliniczne wskazało na pogorszenie jakości życia u pacjentów leczonych sorafenibem, co oznacza, że ze względu na samą jakość życia terapia sorafenibem jest leczeniem gorszym pod względem efektu i o wyższym koszcie terapii niż najlepsze leczenie standardowe. Natomiast biorąc pod uwagę oszacowanie różnic w czasie przeżycia pacjentów leczonych w badaniu sorafenibem i placebo trudno jednoznacznie określić kierunek wnioskowania co do efektywności klinicznej terapii sorafenibem (w zakresie kosztów terapia sorafenibem będzie droższa niż najlepsze leczenie standardowe).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN (aktualnym na dzień przekazania AWA), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 5 032,92 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 5 027,29 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Dodatkowo przy założeniu maksymalnej dziennej dawki sorafenibu określonej we wnioskowanym programie lekowym i ChPL wynoszącej 800 mg cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Nexavar z perspektywy NFZ wynosi 4095,54 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS, natomiast z perspektywy wspólnej wynosi 4 090,95 PLN w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości sorafenibu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

W ramach przedmiotowej oceny należy wskazać, że rola dostępnych alternatywnych terapii refundowane we wskazaniu C73 złośliwy nowotwór tarczycy jest w znacznym stopniu niedoprecyzowana: brak informacji o zakresie szczegółowych wskazań do stosowania, utkania nowotworu, stopniu zaawansowania choroby oraz oporności na leczenie jodem radioaktywnym, możliwości stosowania refundowanych terapii w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii. Ze względu na powyższe jakiegokolwiek oszacowanie bez określenia powyższych aspektów może podawać niewłaściwie oszacowane koszty alternatywnych technologii medycznych. Fakt, że każda z alternatywnych terapii ma niższy jednostkowy koszt może wskazywać, że koszt terapii sorafenibem jest wyższy od kosztów terapii z wykorzystaniem alternatywnych technologii medycznych.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Analiza wpływu na budżet płatnika uwzględnia oszacowanie konsekwencji finansowych stosowania terapii sorafenibem jedynie w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne dotyczące nowych zachorowań. Nie uwzględnia chorobowości, czyli populacji pacjentów już żyjących z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy.

Biorąc pod uwagę, że aktualnie w Polsce żyje ok. 20 tys. osób z rakiem tarczycy, w tym ok. 85-90% pacjentów z rakiem zróżnicowanym, to liczba osób z właściwym rozpoznaniem wynosi ok. 17-18 tys. Trudność w dokładnym oszacowaniu populacji kwalifikującej się do programu lekowego ogranicza brak informacji o przekroju populacji ze względu na stopień zaawansowania choroby. Uwzględniając szacunki dotyczące zajęcia węzłów chłonnych (wskazujące na zaawansowanie choroby) wynoszące od 15 do 80% oraz możliwość przeleczenia jodem radioaktywnym i następującą po nim oporność w 5 do 10% przypadków, to spośród pacjentów z już postawioną diagnozą DTC w wariantcie uwzględniającym maksymalne wartości wskaźników epidemiologicznych do leczenia sorafenibem kwalifikuje się dodatkowo ok. 1 400 pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Do treści opisu programu lekowego Agencja przedstawia następujące uwagi:

- Niespójność oporności na leczenie z definicją w badaniu klinicznym zawartym w analizie klinicznej: jedyne randomizowane badanie kliniczne wskazuje, że u części pacjentów oporność na terapię jodem radioaktywnym stwierdzano w okresie 16 miesięcy, lub po 2 kolejnych terapiach jodem radioaktywnym w odstępie 16 miesięcy (przy czym ostatnie leczenie musiało być zakończone przynajmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem badania; oporność stwierdzano również gdy chorzy otrzymali skumulowaną dawkę jodu radioaktywnego o aktywności $\geq 22,3$ GBq (≥ 600 mCi);

- W przypadku pacjentów, którzy są leczeni sorafenibem w ramach chemioterapii niestandardowej, powinni oni nie spełniać kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu oraz kryteriów wyłączenia z programu;
- W kryteriach wyłączenia skala oceny stanu sprawności powinna być identycznie nazwana jak w kryteriach włączenia, aby mieć pewność, że stosowana jest dokładnie taka sama ocena.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej, jako źródło oszczędności zaproponowano wykorzystanie rozwiązania polegającego na objęciu finansowaniem ze środków publicznych odpowiedników produktu dotychczas refundowanego w ramach programu lekowego. Ochrona patentowa leku oryginalnego wygasła i do obrotu wprowadzono szereg leków generycznych, których objęcie refundacją zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, powinno spowodować obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25%.

W analizie założono, że po wprowadzeniu refundacji roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy.

Oszacowany przez wnioskodawcę poziom uwolnionych w ten sposób środków (5 842 415 PLN) nie pokrywa szacowanego wzrostu wydatków z budżetu płatnika w wypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Dodatkowo obliczeń dokonywano przy założeniu poziomu dawki z badania DECISION, która jest niższa o blisko 25%. Ponadto zaznaczyć należy, że uwolnienie środków na tym poziomie nastąpi jednorazowo.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie tylko w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji może ewentualnie pokryć wzrost kosztów płatnika. W następnych latach proponowana oszczędność nie pokryje rzeczywistego wzrostu wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii, szczególnie w przypadku stosowania pełnej zalecanej dawki sorafenibu oraz potrzebie leczenia działań niepożądanych terapii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych określających aktualne standardy postępowania w leczeniu raka tarczycy.

- Rekomendacja The National Comprehensive Cancer Network z 2013 roku do leczenia przerzutowego, nieresekcyjnego brodawkowatego, pęcherzykowego raka tarczycy i raka tarczycy z komórek Hurtle'a opornych na leczenie radioaktywnym jodem wskazuje możliwość stosowania małocząsteczkowych inhibitorów kinaz, w tym sorafenibu, lub terapię systemową. Ta sama organizacja w najnowszej rekomendacji z 2014 roku do objawowego leczenia raka tarczycy nienadającego się do leczenia jodem radioaktywnym wskazuje inhibitory kinaz tyrozynowych, natomiast sorafenib dla niektórych pacjentów z przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, ale jest to populacja niezgodna z ocenianą w ramach przedmiotowego zlecenia.
- Rekomendacja Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku, gdy sorafenib nie był jeszcze zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Zauważono, że zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych, np. sorafenibu), pacjentom z rozsiałym i postępującym rakiem tarczycy może przynieść nowe możliwości leczenia.
- Podobnie w rekomendacji European Society of Medical Oncology z 2012 roku oraz American Thyroid Association z 2009 roku upatrywano przyszłość leczenia pacjentów z rozpoznaniem

przerzutowego, opornego na leczenie radioaktywnym jodem zróżnicowanego raka tarczycy w możliwości zastosowania terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych, w tym sorafenibu.

Agencja odnalazła rekomendację refundacyjną australijskiej agencji Pharmaceutical Benefits Advisory Committee z 2014 roku, która odnosi się do leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego, postępującego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, czyli we wskazaniu spójnym z ocenianym w ramach przedmiotowego zlecenia. Wynika z niej, że Nexavar nie jest rekomendowany do finansowania ze środków publicznych z powodu niepewności co do efektywności kosztowej leku. Według PBAC wątpliwości budzi sposób zdefiniowania populacji oraz korzyść kliniczna wynikające ze stosowania leku. PBAC zauważa, że współczynnik ICER jest wysoki i obciążony niepewnością.

Ponadto PBAC zwraca uwagę, że u pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem (RAI) z wolno postępującą chorobą, bez objawów, leczenie sorafenibem nie jest wymagane.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nexavar jest finansowany:

- w 4 krajach (Austria, Luksemburg, Niemcy, Węgry) UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w pozostałych krajach (26) lek jest niedostępny;
- refundacja wynosi 100%, z wyjątkiem Węgier, gdzie wynosi 99,97%;
- nie występują ograniczenia dotyczące refundacji z wyjątkiem Luksemburga, gdzie oceniany produkt finansowany jest w ramach budżetu szpitalnego;
- w żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* rozpatrywany lek jest finansowany tylko na Węgrzech, na poziomie 99,97%, bez ograniczeń, nie jest stosowany instrument podziału ryzyka;
- w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Łotwa, Portugalia) lek nie jest dostępny w obrocie;
- w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Słowacja, Litwa i Grecja) lek nie jest finansowany ze środków publicznych;
- danych dotyczących Chorwacji nie przedstawiono.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-325(5)/JOS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane, 112 tabl. EAN: 5909990588169; we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)” w ramach programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-41/2014.
3. Rak tarczycy, dr n. med. Beata Piwońska-Solska, Katedra i Klinika Endokrynologii CMUJ, Kraków; <http://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/80768,rak-tarczycy> (data dostępu 3.02.2015)
4. Nowotwory tarczycy, dr med. Jacek Belowski, <http://www.endokrynologia.net/tarczycza/nowotwory-tarczycy> (data dostępu 3.02.2015)
5. Pierwotne nowotwory tarczycy - rak tarczycy, lek. med. Paulina Cichoń, dr hab. med. Tomasz Jastrzębski. http://www.onkonet.pl/dp_ngww_tarczycza.html, (data dostępu 3.02.2015)
6. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors 2003, Editions Nucleon, Paris 2003
7. Samaan N.A., Schultz P.N., Haynie T.P., Ordonez N.G. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(2):376-80.