

Nexavar[®] (sorafenib)

*w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
zróżnicowanego raka tarczycy,
opornego na leczenie jodem radioaktywnym*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bayer Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
1 Analiza problemu decyzyjnego	7
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego	8
1.2 Opis problemu zdrowotnego	8
1.2.1 Rak gruczołu tarczycy (ICD-10:C73).....	8
1.2.1.1 Epidemiologia.....	8
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia	9
1.2.1.3 Objawy	9
1.2.1.4 Rozpoznanie	9
1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging)	10
1.2.1.6 Leczenie.....	11
1.2.1.6.1 Leczenie operacyjne.....	11
1.2.1.6.1.1 Radioterapia jodem radioaktywnym.....	12
1.2.1.6.1.2 Teleradioterapia	13
1.2.1.6.1.3 Chemioterapia.....	13
1.2.1.6.1.4 Leczenie LT4 w raku tarczycy	13
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	15
1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	16
1.5 Obecna praktyka kliniczna	17
1.5.1 Proponowany program leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C)	17
1.5.2 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii – zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie ¹³¹ I.....	18
1.5.3 Rekomendacje Konsultanta Krajowego w chirurgii onkologicznej – rak tarczycy.	19
1.6 Opis ocenianej interwencji – Nexavar® (sorafenib).....	20
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	20
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	20
1.6.3 Kod ATC	20
1.6.4 Dostępne preparaty	20
1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	20
1.6.6 Wskazania.....	23
1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania.....	23
1.6.8 Przeciwwskazania.....	25

1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	25
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	29
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	29
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	33
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	33
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania sorafenibu w leczeniu raka tarczycy	34
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Nexavar® (sorafenib).....	36
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego.....	37
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny sorafenibu w leczeniu raka tarczycy	38
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	39
1.12	Zakres analiz.....	40
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej	40
1.12.2	Analiza ekonomiczna.....	41
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	42
2	Piśmiennictwo	43
3	Spis tabel.....	45

Wykaz skrótów

¹³¹ I	Izotop jodu 131
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
ChGB	Choroba Graves Basedova
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLCR	klirens kreatyniny
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OS	całkowite przeżycie (z ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)

TEAs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
Tg	tyreoglobulina
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
TRH	tyreoliberyna
TSH	Hormon tyteotropowy
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>)
UTI	zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>urinary tract infection</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Rak gruczołu tarczycy (ICD-10:C73)

Nowotwory złośliwe tarczycy są guzami wywodzącymi się z komórek pęcherzykowych lub z występujących w podścielisku gruczołu komórek C (rak rdzeniasty).

Wśród nowotworów złośliwych tarczycy wyróżnić można raka zróżnicowanego (tj. raka brodawkowatego, pęcherzykowego lub z komórek Hurthle'a), raka niezróżnicowanego (anaplastycznego) oraz raka rdzeniastego (wywodzące się z neuroendokrynych komórek C). Raki zróżnicowane stanowią blisko 90% guzów złośliwych, natomiast raki niezróżnicowane około 2 do 5% (Płaczkiewicz-Jankowska 2013).

1.2.1.1 Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym z nowotworów złośliwych wywodzących się z gruczołów wydzielania wewnętrznego (Płaczkiewicz-Jankowska 2013) i należy do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (Herman 2013).

Dane dotyczące epidemiologii raka tarczycy w populacji polskiej zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014). W roku 2011 **wśród mężczyzn** stwierdzono 411 zachorowań na nowotwory złośliwe tarczycy, z kolei **wśród kobiet** odnotowano 1978 zachorowań. **Współczynniki zapadalności** wyniosły **odpowiednio 1,7/100 tys./rok oraz 7,4/100 tys./rok**. Analizując zgony spowodowane przez złośliwe nowotwory tarczycy, należy zauważyć relatywnie niewielką umieralność spowodowaną tymi jednostkami chorobowymi, na poziomie 0,2/100 tys./rok wśród mężczyzn oraz 0,3/100 tys./rok wśród kobiet (KRN 2014).

1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Jedynym znanym czynnikiem ryzyka o udowodnionym wpływie na rozwój raka brodawkowego tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie jeżeli do narażenia doszło w dzieciństwie (*Płaczkiewicz-Jankowska 2013*).

Wpływ środowiskowej dostępności jodu wyraża się w stosunku częstości występowania raka brodawkowego do pęcherzykowego. Na obszarach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowego nad pęcherzykowym jest mniejsza (*Płaczkiewicz-Jankowska 2013*).

1.2.1.3 Objawy

Objawy raka tarczycy na ogół są słabo wyrażone. Najczęściej jedynym objawem pozostaje guzek badalny w miększu tarczycy, a w przypadkach choroby zaawansowanej – powiększenie węzłów chłonnych szyi spowodowane obecnością przerzutów raka. Naciekanie nerwu krtaniowego wstecznego objawiać może się wystąpieniem chrypki (*Herman 2013, Płaczkiewicz-Jankowska 2013*).

1.2.1.4 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania raka tarczycy jest badanie histopatologiczne, w przypadku raka rdzeniastego oraz chłoniaków rozszerzone o szczegółową ocenę immunohistochemiczną (*Herman 2013*).

Rola biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w rozpoznaniu raka tarczycy

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) pod kontrolą USG wskazana jest w przypadkach stwierdzenia guzkowej zmiany o średnicy > 1 cm lub > 5 mm, jeżeli zmiana charakteryzuje się cechami złośliwości (*Herman 2013*):

- lity hipoechogeniczny charakter;
- obecne są mikrozwapnienia;
- zmiana jest asymetryczna, o nieregularnych granicach;
- obecny jest wzmożony, chaotyczny przepływ krwi.

Nie jest wskazane wykonywanie BAC zmian < 5 mm.

Ocena stężenia tyreoglobuliny nie ma znaczenia dla postawienia rozpoznania raka, jest jednak istotnym narzędziem pozwalającym monitorować leczenie. W szczególności dotyczy to chorych z niskimi

stężeniami tyreoglobuliny po zakończeniu leczenia podstawowego, u których wzrost tego parametru może sugerować wznowę procesu nowotworowego (*Herman 2013, Płaczkiewicz-Jankowska 2013*).

1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging)

Ocena stopnia zaawansowania raka tarczycy wykonywana jest przy pomocy skali TNM (z ang. *Tumor, Nodes, Metastases*). W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne cechy oceniane w skali TNM wg. klasyfikacji UICC z roku 2010 (*Jarząb 2010*).

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka tarczycy (*Jarząb 2010*).

Skala	Stopień	Objawy
T (ognisko pierwotne)	Tx	Brak oceny ogniska pierwotnego
	T0	Brak ogniska pierwotnego
	T1	Ognisko pierwotne nieprzekraczające 2 cm
	T1a	Ognisko pierwotne < 1 cm
	T1b	Ognisko pierwotne 1–2 cm
	T2	Ognisko pierwotne równe lub większe niż 2 cm nieprzekraczające 4 cm. Brak przekraczania torebki tarczycy.
	T3	Ognisko pierwotne równe lub powyżej 4 cm lub nieznaczne naciekanie ognisk nowotworowych poza torebkę tarczycy.
	T4	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich
	T4a	Rozległe naciekanie przez utkanie raka struktur sąsiednich takich jak: krtień, tchawica, przełyk, nerw krtaniowy
	T4b	Ognisko pierwotne rozległe naciekające kręgosłup lub duże lokalne naczynia krwionośne
N (węzły chłonne)	Nx	Brak oceny węzłów chłonnych
	N0	Brak przerzutów w węzłach chłonnych
	N1	Przerzuty raka w regionalnym układzie chłonnym
	N1a	Przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe)
	N1b	Przerzuty do węzłów szyjnych bocznych, zagardłowych i górnego śródpiersia
M (przerzuty odległe)	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecne przerzuty odległe.

W przypadku zróżnicowanego raka tarczycy, przy wykorzystaniu wyników oceny TNM oraz uwzględniając wiek chorego (grupy do 45 lat i powyżej tego wieku), można dokonać podziału na poszczególne

stopnie zaawansowania choroby: od I do IV. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do poszczególnych grup wg klasyfikacji AJCC z roku 2010 (*Jarząb 2010*).

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy (*Jarząb 2010*).

Stopień	T	N	M
Chorzy w wieku do 45 lat			
I	0-4	0-1	0
II	0-4	0-1	1
Chorzy w wieku 45 lat lub starsi			
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
	1-3	1a	0
IVA	4a	0-1	0
	1-3	1b	0
IVB	4b	0-1	0
IVC	1-4	0-1	1

Warto zauważyć, że w przypadkach raka tarczycy zróżnicowanego ryzyko wznowy największe jest w okresie pierwszych 5 lat po leczeniu podstawowym (*Herman 2013*).

Szacowane przeżycia 5-letnie po rozpoznaniu raka tarczycy wynoszą 76,8% wśród mężczyzn oraz 90,7% u kobiet (*Wojciechowska 2010*), przy czym należy podkreślić, że rokowanie w raku anaplastycznym (syn. niezróżnicowanym, nisko zróżnicowanym) jest złe (*Jarząb 2010*).

1.2.1.6 Leczenie

1.2.1.6.1 Leczenie operacyjne

Wybór sposobu leczenia raka gruczołu tarczycy uzależniony jest od jego histologicznego rodzaju od stopnia zaawansowania choroby. **W leczeniu raka brodawkowatego i pęcherzykowego** w przypadku przedoperacyjnego rozpoznania histopatologicznego (niezależnie od wielkości ogniska) metodą z wyboru jest całkowite wycięcie gruczołu (tyroidektomia) razem z węzłami chłonnyymi szyi (zakres limfadenektomii uzależniony od obecności przerzutów). Jeżeli rak zostaje rozpoznany dopiero po operacji, np. po usunięciu płata tarczycy, to za wyjątkiem mikroraków (p. niżej), wskazane jest wyko-

nianie uzupełniającej pełnej tyroidektomii (*Herman 2013, Płaczkiwicz-Jankowska 2013*). Podobnie w przypadku raka rdzeniastego podstawowym leczeniem jest usunięcie tarczycy (*Płaczkiwicz-Jankowska 2013*). Rak niezróżnicowany charakteryzuje się na tyle agresywnym przebiegiem, że na leczenie operacyjne w chwili rozpoznania jest już na ogół zbyt późno.

Mikrorakiem nazywane jest pojedyncze **ognisko raka brodawkowego** o średnicy ≤ 1 cm, stwierdzone w badaniu pooperacyjnym, bez przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. W wypadku stwierdzenia mikroraka **nie jest konieczna uzupełniająca całkowita tyroidektomia** (*Płaczkiwicz-Jankowska 2013*). W każdym przypadku leczenia operacyjnego wskazane jest wykonanie leczenia uzupełniającego radiojodem (*Jarząb 2010*).

1.2.1.6.1.1 Radioterapia jodem radioaktywnym

Leczenie jodem ^{131}I znajduje zastosowanie zarówno **w radykalnym leczeniu uzupełniającym** po operacji chirurgicznej, jak również **w paliatywnym leczeniu choroby zaawansowanej** (*Jarząb 2010*). Należy podkreślić, że wskazania do zastosowania ^{131}I są wyłącznie u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (*Herman 2013, Jarząb 2010*).

Leczenie uzupełniające jodem 131

Celem terapii radiojodem jest zniszczenie pozostałego po tyroidektomii miększu tarczycy jak również sterylizacja mikroognisk raka, które nie są uchwytne w badaniach obrazowych (*Herman 2013*). Zastosowanie jodu 131 jest wskazane u wszystkich chorych na raka pęcherzykowego lub brodawkowego w stadium pT3-4N0 oraz w każdym przypadku N1, po wcześniejszej całkowitej tyroidektomii. Leczenie takie powinno zostać wdrożone po 4 tygodniach od operacji chirurgicznej (*Herman 2013, Jarząb 2010*).

Rola jodu 131 w leczeniu paliatywnym

Paliatywne leczenie ^{131}I jest wskazane u chorych na zróżnicowane raki tarczycy:

- w przypadkach guzów nieoperacyjnych,
- z nieoperacyjną wznową miejscową,
- obecnością przerzutów odległych o jodochwytności niewystarczającej dla pochłonięcia sterylizującej dawki energii.

Przeciwwskazaniami bezwzględnymi do zastosowania terapii radiojodem jest ciąża oraz okres karmienia piersią (Herman 2013). Leczenie izotopowe można wdrożyć po co najmniej 3 tygodniach od zakończenia karmienia (Jarzqb 2010).

1.2.1.6.1.2 Teleradioterapia

Teleradioterapia okolicy szyi i śródpiersia wskazana jest w leczeniu niezróżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy, jak również po nieradykalnej operacji wykonanej w raku zróżnicowanym, o ile nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym, oraz po operacji nieradykalnej raka rdzeniastego (Jarzqb 2010). Na ogół nie znajduje ona zastosowania w leczeniu raków zróżnicowanych (Jarzqb 2010).

1.2.1.6.1.3 Chemioterapia

Chemioterapia nie znajduje standardowego zastosowania **w leczeniu zróżnicowanego raka** gruczołu tarczowego (Herman 2013). Zgodnie z opinią ekspertów PUO chorzy z rozsianą i postępującą chorobą włączani powinni być do badań klinicznych. **Dostępne są już informacje o skuteczności zastosowania sorafenibu u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie ¹³¹I** (Herman 2013).

W przypadku **raka rdzeniastego** terapia eksperci informują o możliwości zastosowania wandetanibu oraz kabozantynibu – inhibitorów kinaz – które zarejestrowane zostały w USA w tym wskazaniu (Herman 2013). Leczenie przy wykorzystaniu radiofarmaceutyków jest u tych chorych leczeniem paliatywnym.

Rak niezróżnicowany tarczycy jest ze swojej natury chemiooporny, choć istnieją doniesienia o potencjalnej korzyści wynikającej z zastosowania monoterapii doksorubicyną lub chemioradioterapii (Herman 2013).

1.2.1.6.1.4 Leczenie LT4 w raku tarczycy

Celem leczenia tyroksyną po zakończeniu leczenia podstawowego i uzupełniającego, **zaawansowanego raka brodawkowatego i pęcherzykowego** jest utrzymanie stałej supresji wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH). W zależności od osiągniętych stężeń TSH wyróżnia się (Herman 2013, Płaczkiwicz-Jankowska 2013):

- **Supresję pełną** – stężenie TSH < 0,1 mIU/l. Takie leczenie należy utrzymywać przez całe życie chorego, u którego nie udało się uzyskać remisji raka;

- **Supresję** – gdy utrzymywanie stężenia TSH mieści się w przedziale 0,1-0,4 mIU/l. Takie leczenie należy prowadzić u chorych z pełną remisją nowotworu w leczeniu pierwotnym i stężenie tyreoglobuliny w teście stymulacji tyreotropiną rekombinowaną wynosi $< 1 \mu\text{g/l}$.

Supresja nie jest potrzebna u chorych po leczeniu mikroraka brodawkowatego (*Płackiewicz-Jankowska 2013*).

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego, sorafenib wskazany jest do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. (*ChPL Nexavar 2014*).

Podobne wskazania zawarto w proponowanym programie lekowym – miejscowo zaawansowany (nieoperacyjny) lub z przerzutami zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty/pęcherzykowy/z komórek Huerthle'a), oporny na leczenie jodem radioaktywnym.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz proponowany kształt programu leczenia raka tarczycy, zasadnym wydaje się zdefiniowanie populacji docelowej jako **pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.**

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Na podstawie publikowanych wskaźników zapadalności na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (4-5 przypadków / 1 milion osób; *Xing 2013*) oraz oszacowania eksperta klinicznego (██████████) przedstawionego w ramach przeprowadzonej ankiety, roczna liczba chorych z DTC opornym na leczenie 131-I w Polsce wynosi około ██████████. Zgodnie z informacją przekazaną przez eksperta, nie wszyscy chorzy z opornością na leczenie radioaktywnym jodem są w praktyce kandydatami do terapii sorafenibem. Powszechnie uważa się, że do leczenia produktem Nexavar® powinni być włączani chorzy, którzy oprócz oporności na jod są w stadium progresji. Pacjenci z chorobą stabilną nie powinni rozpoczynać leczenia, które jednak wiąże się z obecnością licznych działań niepożądanych i niekorzystnie wpływa na ich jakość życia. Założenie objęcia leczeniem z zastosowaniem sorafenibu chorych z postępującą chorobą jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem (postępujący RAI-R DTC; *ChPL Nexavar 2014*), jak również z kryteriami włączenia chorych do badania *DECISION* (progresja choroby wg kryteriów RECIST w ciągu ostatnich 14 miesięcy poprzedzających badanie).

W opinii ██████████, liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania sorafenibu wynosi ██████████ w pierwszym roku programu (włączając pacjentów oczekujących na leczenie oraz przypadki nowo diagnozowane) oraz ██████████ w kolejnych latach. Zgodnie z komentarzem eksperta, większa liczebność chorych w pierwszym roku wynika z możliwości włączenia dodatkowo chorych oczekujących na leczenie (tj. zdiagnozowanych przed rozpoczęciem realizacji programu), podczas gdy w latach kolejnych chorzy będą włączani do leczenia na bieżąco.

1.5 Obecna praktyka kliniczna

1.5.1 Proponowany program leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C)

W chwili obecnej postulowane jest wprowadzenie programu leczenia zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach którego pacjenci otrzymywać będą sorafenib. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia, wykluczenia oraz czasu leczenia w omawianym programie pochodzące z dokumentów dostarczonych przez Zleceniodawcę (*PPL Nexavar 2014*).

[Redacted content]

[Redacted text block]

1) [Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.2 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii – zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie ¹³¹I.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii oraz Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych (*Jarząb 2010*), u pacjentów z rozsianą i postępującą chorobą wskazane jest kwalifikowanie do badań klinicznych z nowymi lekami (w tym zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozyn) lub najlepsze leczenie objawowe (z ang. *Best Supportive Care*). Wytyczne PUO wskazują także, że nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych — zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia.

1.5.3 Rekomendacje Konsultanta Krajowego w chirurgii onkologicznej – rak tarczycy.

Na stronach internetowych Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej odnaleziono rekomendacje dotyczące leczenia raka tarczycy, które zacytowane zostały poniżej (*Herman 2013a*):

- W przypadku rozsiewu raka zróżnicowanego i jodochwytności przerzutów istnieją wskazania do radykalnego lub paliatywnego leczenia ¹³¹I.

1.6 Opis ocenianej interwencji – Nexavar® (sorafenib)

Ocenianą interwencją jest stosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy.

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Bayer Pharma AG 13342 Berlin Niemcy.

EU/1/06/342/001

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2006/ 21 lipca 2011.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

1.6.3 Kod ATC

L01XE05.

1.6.4 Dostępne preparaty

Nexavar 200 mg tabletki powlekane.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który in vitro i in vivo wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwangiogenne.

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38 - 49 % w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30 % mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo. Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi *in vitro* 99,5 %.

Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik *peak to trough* dla średnich wartości stężeń jest mniejszy niż 2.

Stężenie stacjonarne sorafenibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę oceniano u pacjentów z DTC, RCC i HCC. Największe średnie stężenie obserwowano u pacjentów z DTC (około dwukrotności stężenia obserwowanego u pacjentów z RCC i HCC), pomimo dużej zmienności pośród wszystkich rodzajów nowotworów. Przyczyna zwiększonego stężenia leku u pacjentów z DTC jest nieznana.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25 - 48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%.

Sorafenib stanowi około 70 - 85 % krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydino-N-tlenek, wykazujący *in vitro* aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9 - 16 % krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym.

Po doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96 % tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77 % dawki było wydalone z kałem i 19 % z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51 % podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu co wskazuje, że

wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Analiza danych demograficznych wskazuje, że nie ma zależności pomiędzy farmakokinetyką i wiekiem (do 65 lat), płcią lub masą ciała.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.

Rasa

Nie ma żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między osobami rasy kaukaskiej i rasy azjatyckiej.

Niewydolność nerek

W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu farmakologii klinicznej (pojedyncza dawka 400 mg sorafenibu) nie stwierdzono zależności między ekspozycją na sorafenib a czynnością nerek u osób z prawidłowym ich funkcjonowaniem, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie ma danych dotyczących chorych, którzy wymagają dializowania.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby.

Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników.

Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

1.6.6 Wskazania

Rak wątrobowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Rak nerkowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Zróżnicowany rak tarczycy

Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).

Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletka 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania. Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność dermatologiczna

Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowo-podeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia sorafenibem. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu.

Nadciśnienie tętnicze

U chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu.

Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9 %) w porównaniu do grupy placebo (0,4 %). W badaniu 3 częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7 % w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3 % w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przebyłym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego

Wydłużenie odcinka QT

Wykazano, że sorafenib wydłuża odcinek QT/QTc (patrz punkt 5.1), co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

Perforacja przewodu pokarmowego

Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać.

Niewydolność wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Jednoczesne podawanie warfaryny

U niektórych chorych leczonych sorafenibem, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. *International Normalised Ratio*). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia.

Powikłania gojenia się ran

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku

Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Interakcje lekowe

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem.

Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu.

U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem / karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną/cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Ostrzeżenia dotyczące poszczególnych chorób

Zróżnicowany rak 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. W jednym z badań u 37% pacjentów przerwano leczenie, a u 35% zmniejszono dawkę sorafenibu już w cyklu 1 leczenia. Zmniejszenie dawki leku było tylko częściowo skuteczne w łagodzeniu działań niepożądanych. Z tego powodu zalecana jest ponowna ocena korzyści i ryzyka z uwzględnieniem aktywności przeciwnowotworowej i tolerancji leku.

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. Hipokalcemia w 3 i 4 stopniu nasilenia występowała u 6,8% i 3,4% pacjentów z DTC leczonych sorafenibem. W przypadku ciężkiej hipokalcemii powinna ona zostać wyrównana w celu zapobiegania powikłaniom, takim jak wydłużenie odcinka QT lub *torsade de pointes* (patrz punkt „Wydłużenie odcinka QT”).

Supresja TSH w DTC

W jednym z badań 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.

Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z grupy dużego ryzyka, według MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) nie byli włączani do badań klinicznych III fazy obejmujących chorych z rakiem nerkowokomórkowym i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania sorafenibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu.

U szczurów wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i należy przyjąć, że sorafenib doprowadza do uszkodzenia płodu. Sorafenibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność, po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sorafenib przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że sorafenib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ponieważ sorafenib może zaburzać wzrost i rozwój niemowląt, kobiety nie mogą karmić piersią podczas leczenia sorafenibem.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że sorafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje indukujące aktywność enzymów

Podawanie ryfampicyny przez 5 dni poprzedzających podanie pojedynczej dawki sorafenibu powodowało średnie obniżenie jego AUC o 37 %. Inne substancje indukujące aktywność enzymów CYP3A4

i (lub) enzymów powodujących glukuronidację (np. *Hypericum perforatum* – ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu a tym samym zmniejszać jego stężenie.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniego stężenia sorafenibu, wyrażonego wartością pola pod krzywą (AUC, ang. *area under curve*) po jednorazowym podaniu 50 mg sorafenibu. Z danych tych wynika, że istotne klinicznie farmakokinetyczne interakcje sorafenibu z inhibitorami CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Substraty CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

Sorafenib z podobną siłą hamował CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9 *in vitro*. Jednakże, w klinicznych badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz z cyklofosfamidem, substratem CYP2B6, lub paklitakselem, substratem CYP2C8, nie wykazywało znaczącego klinicznie efektu hamowania tych izoenzymów. Z danych tych wynika, że sorafenib w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę może nie być inhibitorem ani CYP2B6, ani CYP2C8 *in vivo*.

Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem CYP2C9, nie spowodowało zmian wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko znaczącego klinicznie zahamowania CYP2C9 *in vivo* przez sorafenib także będzie małe. Jednak u pacjentów przyjmujących warfarynę lub fenprokumon należy regularnie sprawdzać wartość wskaźnika INR.

Substraty CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19

Jednoczesne podawanie sorafenibu z midazolamem, dekstrometorfanem lub omeprazolem, będącymi odpowiednio substratami cytochromów CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, nie zmieniało ekspozycji na wymienione leki. Wskazuje to, że sorafenib nie jest ani inhibitorem ani induktorem wymienionych izoenzymów cytochromu P450. Istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne sorafenibu z substratami wymienionych enzymów są, zatem mało prawdopodobne.

Substraty UGT1A1 i UGT1A9

Sorafenib hamował glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9 *in vitro*. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane (patrz poniżej). Badania indukcji enzymu CYP *in vitro* Aktywność CYP1A2 i CYP3A4

nie ulegała zmianie po dodawaniu sorafenibu do hodowli ludzkich hepatocytów co wskazuje, że indukowanie CYP1A2 i CYP3A4 przez sorafenib jest mało prawdopodobne.

Substraty P-gp

Wykazano, że sorafenib hamuje białko nośnikowe p-glikoproteinę (P-gp) in vitro. Po jednoczesnym podaniu sorafenibu i substratów P-gp, takich jak digoksyna, nie można wykluczyć wzrostu ich stężeń w osoczu.

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi

W ramach badań klinicznych sorafenib podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych stosowanych w ogólnie przyjętych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, cisplatiną, oksaliplatiną, paklitaksel, karboplatiną, kapecytabiną, dokсорubicyną, irynotekaniem, docetaksel i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel / karboplatyna

Podawanie paklitakselu (225 mg/m²) i karboplatyny (AUC = 6) z sorafenibem (≤400 mg dwa razy na dobę), z zachowaniem trzydniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed oraz w dniu podania paklitakselu/karboplatyny), nie powodowało znaczących skutków dla farmakokinetyki paklitakselu.

Jednoczesne podawanie paklitakselu (225 mg/m², raz na 3 tygodnie) i karboplatyny (AUC=6) z sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę, bez przerwy w stosowaniu sorafenibu) powodowało 47% zwiększenie ekspozycji na sorafenib, 29% zwiększenie ekspozycji na paklitaksel oraz 50% zwiększenie ekspozycji na 6-OH paklitaksel. Farmakokinetyka karboplatyny pozostawała bez zmian.

Dane te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki, kiedy paklitaksel i karboplatyna są podawane jednocześnie z sorafenibem z zachowaniem 3-dniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed i w dniu podania paklitakselu/karboplatyny). Znaczenie kliniczne zwiększenia ekspozycji na sorafenib i paklitaksel, z jednoczesnym podawaniem sorafenibu bez zastosowania przerwy w podawaniu tego leku, nie jest znane.

Kapecytabina

Podawanie kapecytabiny (750-1050 mg/m²) dwa razy na dobę, w dniach 1-14 co 21 dni) oraz sorafenibu (200 lub 400 mg dwa razy na dobę, podawanie ciągłe nieprzerywane) nie powodowało znaczących zmian ekspozycji na sorafenib, lecz powodowało 15-50% zwiększenie ekspozycji na kapecytabinę oraz 0-52% zwiększenie ekspozycji na 5-FU. Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania sorafenibu nie jest znane.

Dokсорubicyna / irynotekan

Jednoczesne podawanie sorafenibu z dokсорubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21 %. Sorafenib stosowany jednocześnie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodował zwiększenie AUC SN-38 o 67 - 120 % i AUC irynotekanu o 26 - 42 %. Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje niewyjaśnione.

Docetaksel

Jednoczesne podanie docetakselu (w jednorazowej dawce 75 lub 100 mg/m² pc. co 21 dni) i sorafenibu (w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub 400 mg dwa razy na dobę, codziennie od dnia 2 do 19 w 21-dniowym cyklu, z trzydniową przerwą w trakcie której podawano docetaksel) powodowało zwiększenie AUC docetakselu o 36 - 80 % oraz zwiększenie C_{max} docetakselu o 16 - 32 %. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem.

Skojarzenie z innymi lekami

Neomycyna

Równoczesne podawanie neomycyny, leku przeciwbakteryjnego nie działającego ogólnoustrojowo, używanego w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego, zakłóca krążenie jelitowo-wątrobowe sorafenibu (patrz punkt Metabolizm i eliminacja), powodując zmniejszenie ekspozycji na sorafenib. Zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu leczeniu neomycyną średnia ekspozycja na sorafenib zmniejszyła się o 54%. Wpływ innych antybiotyków nie był badany, ale będzie prawdopodobnie zależał od ich zdolności do zaburzania funkcji mikroorganizmów wytwarzających glukuronidazę.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie ma dowodów, że sorafenib wpływa na taką zdolność.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili powstawania niniejszego opracowania sorafenib dostępny jest w warunkach polskich bezpłatnie dla pacjentów zakwalifikowanych do programów leczenia raka wątrobowokomórkowego oraz leczenia raka nerki, opisanych odpowiednio w załącznikach B.5. oraz B.10. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 22/08/2014).

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania sorafenibu w leczeniu raka tarczycy

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy przeprowadzono szybkie wyszukiwanie (z ang. *rapid review*) w obrębie portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *European Thyroid Association (ETA)*,
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *American Thyroid Association (ATA)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące sorafenibu odnaleziono w dokumentach *ESMO*, *ATA*, *NCCN* oraz *PUO*.

Wytyczne ESMO (Pacini 2012) w części dotyczącej przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy informują o toczących się badaniach, mających na celu ocenę skuteczności inhibitorów kinaz, takich jak sorafenib, motesanib, aksytynib, sunitynib i pazopanib, jako obiecujących leków mogących znaleźć zastosowanie u chorych z oporną na konwencjonalną terapię chorobą.

Wytyczne amerykańskiego stowarzyszenia ATA (Cooper 2009) wymieniają wśród opcji dostępnego leczenia systemowego zaawansowanego raka tarczycy z progresją choroby rozważenie zastosowania inhibitorów kinaz (w tym sorafenibu, motesanibu lub aksytynibu) u chorych nie włączanych do badań klinicznych nowych leków (Rekomendacja 59b, *Cooper 2009*).

W wytycznych NCCN zastosowanie sorafenibu wymienione zostało jako pierwsza opcja leczenia do zastosowania u pacjentów z opornym na leczenie ¹³¹I zróżnicowanym rakiem tarczycy albo z progresją choroby. Pozostałe opcje w wytycznych NCCN obejmują leczenie w ramach randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku braku takich badań, także zastosowanie innych inhibitorów kinaz (tak długo, jak długo nie zostaną one zarejestrowane przez FDA) (*NCCN 2.2014*).

Polskie **wytyczne PUO** z roku 2013 (*Herman 2013*) uznają, że nie ma udokumentowanych wskazań do zastosowania chemioterapii w przerzutowym, zróżnicowanym raku tarczycy jest nieskuteczna. Sora-

fenib jest wymieniany jako lek, który wykazuje skuteczność u chorych z opornym na leczenie ^{131}I zróżnicowanym rakiem tarczycy, jednak nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu.

Data ostatniego wyszukiwania: 05 września 2014 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny preparatu Nexavar® (sorafenib)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii nie precyzują schematów optymalnego postępowania z pacjentami chorującymi na zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym, jednak wymieniają sorafenib jako lek mogący przynieść korzyść tej grupie pacjentów (Herman 2013) wskazując jednocześnie, że przeszkodą w jego stosowaniu jest brak rejestracji w tym wskazaniu.

Z kolei amerykańskie wytyczne NCCN u chorych z progresją lub rozsiewem choroby, w przypadku braku wrażliwości na zastosowania leczenia ¹³¹I rekomendują następujące opcje (NCCN 2.2014):

1. Zastosowanie sorafenibu.
2. Udział w badaniach klinicznych
3. W przypadku braku dostępnych badań klinicznych, do czasu zarejestrowania przez FDA można rozważyć zastosowanie innych dostępnych inhibitorów kinaz.
4. Najlepsze postępowanie objawowe (*Best Supportive Care*).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010), zasadnym wydaje się przyjęcie **najlepszego postępowania objawowego (BSC)** jako najlepszego komparatora dla sorafenibu w leczeniu chorych z **opornym na leczenie jodem radioaktywnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy**.

1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

Zgodnie z opinią eksperta ([REDACTED]), rutynowa opieka nad chorymi z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym w warunkach polskich obejmuje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wszystkie rodzaje świadczeń wskazanych przez eksperta są obecnie refundowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach:

- ▶ [REDACTED]

- ▶ [REDACTED]

- ▶ [REDACTED]

- ▶ [REDACTED]

- ▶ [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *DECISION*, BSC definiowano zgodnie z uznaniem badaczy, przy czym leczenie to nie obejmowało zabiegów operacyjnych, chemoembolizacji przektętniczej, ablacji prądem o częstotliwości fal radiowych, przezskórnego wstrzyknięcia etanolu, krioablacji i innego leczenia systemowego.

1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny sorafenibu w leczeniu raka tarczycy

Rak tarczycy w stadium zaawansowanym ogranicza jakość życia chorych oraz skraca ich przeżycie. Z tego względu jako główne punkty końcowe przyjąć należy przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. *Progression Free Survival*) i jakość życia.

Dodatkowo analizie poddać należy odpowiedź na stosowane leczenie według stężeń tyreoglobuliny, ponieważ parametr ten wykorzystywany jest powszechnie do monitorowania wznowy choroby (*Herman 2013*). Należy również ocenić odpowiedź na leczenie według kryteriów radiologicznych przy użyciu kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 04/01/2010*).

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu Nexavar® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym przeszukiwano dokumenty oraz portale następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji sorafenibu w leczeniu raka tarczycy.

Data ostatniego wyszukiwania: 19 lipca 2014 r.

1.12 Zakres analiz

1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sorafenibu (preparat Nexavar) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub z przerzutami zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** –pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Huerthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wykluczano badania, w których nie można było wyróżnić wyników w zakresie ocenianych punktów końcowych dla powyższej populacji chorych;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – sorafenib w monoterapii podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Wykluczano badania w których zastosowano niezgodne schematy dawkowania;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – placebo/najlepsze leczenie objawowe (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji i grupy kontrolnej);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, czas do progresji choroby, kontrola choroby i odpowiedź radiologiczna na leczenie, odpowiedź biochemiczna na leczenie, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.12.2 Analiza ekonomiczna

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nexavar® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie radioaktywnym jodem ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTM 04/01/2010*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Nexavar® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania sorafenibu we wskazaniu leczenia raka tarczycy oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Tech-

nologii Medycznych (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 4/01/2010).

1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Nexavar® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia sorafenibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” z zastosowaniem produktu Nexavar®.

W pierwszej kolejności, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Nexavar®. W oparciu o zgromadzone dane należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualną pozycję rynkową alternatywnych metod leczenia w populacji docelowej, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, jak również koszty rutynowej opieki (BSC), a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2 Piśmiennictwo

- AOTM 4/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2014 r.
- Cooper 2009** Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R. I wsp. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009; 11(19):1167-1214.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.
- DSOZ/023/2014** Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
Dostępne online pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>
Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2014 r.
- Herman 2013** Nowotwory tarczycy. Herman K, Jarząb M (red.) W: „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2013: 389-400.
- Herman 2013a** Rekomendacje konsultanta krajowego w chirurgii onkologicznej – rak tarczycy.
Dostępne online: <http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl/rekomendacje/rekomendacje-merytoryczne/rak-tarczycy>
Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2014 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jarzqb 2010** Jarzqb PG ds NE, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy - rekomendacje polskie. *Endokrynologia Polska*. 2010;61(5):518–68.
- KRN 2014** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii.
Dostępne online pod adresem: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
Data ostatniego dostępu: 19 lipca 2014 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- NCCN 2.2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Cancer Version 2.2014 z dnia 12 sierpnia 2014 r.
Dostępne online pod adresem: www.nccn.org
Data ostatniego dostępu: 05 września 2014 r.
- NFZ 51/2014** Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

- NFZ 89/2013** Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 82/2014** Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Pacini 2012** Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii110-vii119.
- Plackiewicz-Jankowska 2013** Plackiewicz-Jankowska E. Rak tarczycy. W Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 1229-1232.*
- PPL Nexavar 2014** Projekt programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73).
- Wojciechowska 2010** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *Nowotwory*. 2010; 60 (2): 122–128.
- Xing 2013** Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013 Mar 23;381(9871):1058-69.

3 Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka tarczycy (Jarzqb 2010). 10

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania zróżnicowanego raka tarczycy (Jarzqb 2010). 11