



PRACOWNIA HTA

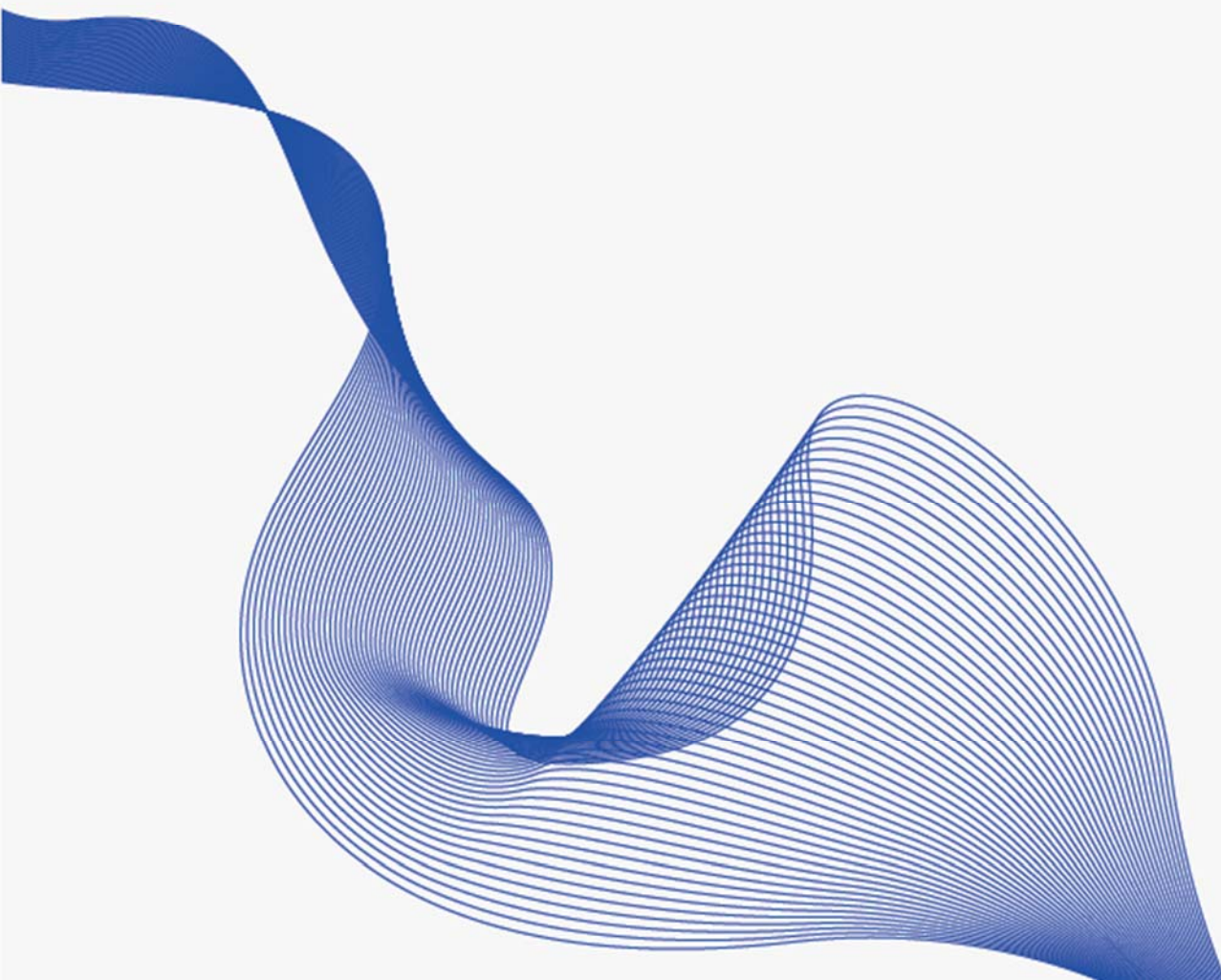
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy

Wersja 2.00

Kraków, 22 sierpień 2018 r.

Autorzy:



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Sanofi – Aventis Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Wersja 2.0 analizy uwzględnia uwagi w sprawie spełniania wymagań minimalnych, zawarte w piśmie OT.4331.20.2018.TT.4

Wersja 1.0 analizy była przygotowana z uwzględnieniem przekonsultowanego programu, który następnie został zmieniony już po złożeniu wniosku o objęcie refundacją (ograniczenie populacji pacjentów do podgrupy RET+). Niemniej analiza była zgodna z wytycznymi AOTMiT i obejmowała najlepsze możliwe dane, w tym wszystkie dostępne wyniki dla populacji RET+

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

Sanofi – Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów i akronimów	4
1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy.....	7
1.2. Zakres analizy	7
2. Problem zdrowotny	9
2.1. Populacja docelowa.....	9
2.2. Definicja oraz obraz kliniczny i przebieg choroby.....	10
2.3. Epidemiologia	12
2.4. Etiologia i patogenezą	15
2.5. Klasyfikacja oraz ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie	15
2.6. Diagnostyka	17
2.7. Leczenie i cele leczenia.....	19
3. Wytyczne i zalecenia kliniczne w ocenianym wskazaniu w Polsce i na świecie.....	23
3.1. Źródła informacji medycznej i wyniki wyszukiwania	23
3.2. Zagraniczne rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRT	25
3.3. Rekomendacje i postępowanie kliniczne w leczeniu RRT w Polsce.....	34
4. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji odnośnie do stosowania produktów leczniczych Caprelsa® oraz Cometriq®	46
5. Oceniana interwencja i możliwe komparatory.....	51
6. Wstępna analiza kliniczna.....	63
7. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	64
7.1. Populacja docelowa.....	64
7.2. Interwencja.....	64
7.3. Komparatory.....	64
7.4. Punkty końcowe	64
7.5. Metodyka doniesień naukowych.....	65
8. Zakres planowanych analiz oceny technologii medycznej	66
8.1. Analiza kliniczna	66
8.2. Analiza ekonomiczna.....	66
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	67
9. Bibliografia.....	69
10. Spis tabel	72

Wykaz skrótów i akronimów

ACR	Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (<i>American College of Radiology</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AHRQ	Amerykańska agencja HTA (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
AHS	Organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta (<i>Alberta Health Services</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego (<i>Decision problem analysis</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATA	Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe (<i>American Thyroid Association</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji (AOTMiT)
AWMSG	Walijska agencja HTA (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (<i>Fine needle aspiration biopsy</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best supportive care</i>)
BTA	Brytyjskie Towarzystwo Tarczycowe (<i>British Thyroid Association</i>)
CAB	Kabozantynib (<i>Cabozantinib</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEA	Antygen rakowo-płodowy (<i>Carcino-embryonic antigen</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CR	Całkowita odpowiedź (<i>Complete response</i>)
CTCAE	Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVZ	Holenderska agencja HTA (<i>College Voor Zorgverzekeringen</i>)
DEFACTUM	Duńska agencja HTA (<i>Social & Health Services and Labour Market</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>European Article Number</i>)
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych (<i>External beam radiotherapy</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne (<i>Electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
ETA	Europejskie Towarzystwo Tarczycowe (<i>European Thyroid Association</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GETHI	Hiszpańska Grupa ds. Nowotworów Rzadkich i Nieczęstych (<i>Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorite de Sante</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
KCE	Belgijska agencja HTA (<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (<i>National Cancer Registry</i>)
KT	Komputerowa tomografia (<i>Computed tomography</i>)
LBI-HTA	Austriacka agencja HTA (<i>Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment</i>)
MET	Białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów (<i>Hepatocyte growth factor receptor</i>)
MTC	= RRT
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa Stanów Zjednoczonych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	Irlandzka agencja HTA (<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NGC	Baza wytycznych klinicznych (<i>National Guidelines Clearinghouse</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>)
PGNE	Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (<i>Partial response</i>)
PTAC	Nowozelandzka agencja HTA (<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>Quality adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RET	<i>REarranged During Transfection</i>
RFA	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (<i>Radiofrequency ablation</i>)
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy (<i>Medullary thyroid cancer</i>)
RTG	Badanie rentgenograficzne (<i>Radiography</i>)
SBU	Szwedzka agencja HTA (<i>Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
SEEN	Hiszpańskie Towarzystwo Endokrynologii (<i>Spanish Society of Endocrinology</i>)
SEOM	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>The Spanish Society of Medical Oncology</i>)

SIGN	Szkocka baza wytycznych klinicznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja służąca do określenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; T- ognisko pierwotne (<i>tumor</i>), N – węzeł chłonny (<i>nodus</i>), M – przerzuty odległe (<i>metastases</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (<i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (<i>Union for International Cancer Control</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne (<i>Ultrasonography</i>)
VAN	Wandetanib (<i>Vandetanib</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR	Receptor VEGF (<i>VEGF receptor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (Caprelsa®) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (zgodnie ze wskazaniami do stosowania – w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy) w ograniczonej zapisami programu lekowego populacji pacjentów z obecną mutacją w genie RET, a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu w Polsce i na świecie.

Analizę podjęto w związku z Wezwaniem Ministra Zdrowia nr PLR.4601.768.2017.1.KWA z dnia 18 grudnia 2017 roku (wezwanie MZ w związku z rozpatrzonym wnioskiem o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oraz Opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Caprelsa, vandetanib, tabletki, 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD-10: C73), na podstawie art. 47f ust. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Caprelsa®, złożony na wezwanie MZ wskazane powyżej, zakłada finansowanie leku Caprelsa® ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych, krajowych i zagranicznych, wytycznych klinicznych oraz zaleceń postępowania w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy,
3. omówienie obecnej sytuacji dotyczącej technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w Polsce,
4. przegląd rekomendacji i decyzji finansowych / refundacyjnych wybranych instytucji i agencji HTA w odniesieniu do stosowania ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych,
5. opis interwencji i komparatorów / technologii opcjonalnych – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,

6. wybór opcji, z którymi należy porównać ocenianą interwencję (Caprelsa®) w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia w odniesieniu do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [20], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [21]),
7. wstępną analizę kliniczną dla interwencji i komparatorów,
8. zdefiniowanie problemu decyzyjnego wraz z określeniem zakresu planowanych analiz HTA.

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego Caprelsa® w niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w ChPL tego produktu, stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Nowe zapisy programu lekowego ograniczają populację docelową do pacjentów z obecną mutacją w genie RET.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie 4 ekspertów klinicznych, dostępne w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) przeprowadzonej przez AOTMiT w 2015 roku dla produktu Cometriq® [13], dotyczące wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać poddana leczeniu tym produktem leczniczym w Polsce. Produkt Cometriq® jest niefinansowaną ze środków publicznych technologią opcjonalną dla produktu Caprelsa® z tego względu oszacowania te w pewnym stopniu można odnieść również do populacji docelowej, która mogłaby być leczona wandetanibem.

Tabela 1. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące epidemiologii raka rdzeniastego tarczycy – AWA dla Cometriq® [13]

Ekspert	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński (Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii)	Liczba chorych z rozpoznaniem RRT w Polsce w okresie roku może wynosić około 80-100 nowych przypadków tegoż raka. Wystąpienie nieoperacyjnych przerzutów odległych może dotyczyć około 20% z tych chorych. Dotychczas chorzy z nieoperacyjnym aktywnym RRT kwalifikowani byli do terapii w ramach chemioterapii niestandardowej, tak więc liczba chorych, którzy zostaliby objęci procedurą kwalifikacyjną do leczenia po wprowadzeniu refundacji, nie powinna przekraczać 20-30 chorych. Z uwagi, że podstawowym kryterium kwalifikacji jest stwierdzenie obecności mutacji RET M918T, liczba chorych poddanych terapii będzie jeszcze mniejsza. Wartość ta jest oszacowaniem własnym.
Ekspert 2	Oszacowanie własne: w pierwszym roku programu około 50-60 chorych, następnie około 20 nowych chorych rocznie.
Ekspert 3	Liczba pacjentów z nowo rozpoznany rakiem rdzeniastym tarczycy w Polsce nie przekracza 100/rok. W polskiej populacji sporadycznych RRT najczęstszą mutacją jest RET M918T, występując u około 50% badanych. Uogólniona choroba nowotworowa dotyczy 20-30% z powyższej grupy. Stąd realna liczba pacjentów korzystających z programu lekowego z zastosowaniem kabozantynibu nie powinna przekraczać 20 osób. Oczywiście, część pacjentów może być obecnie w ramach badań klinicznych leczonych innymi inhibitorami kinaz i być kwalifikowanymi do terapii kabozantynibem jako drugą linią terapeutyczną, stąd możliwe są okresowe wahnięcia liczby pacjentów włączanych do potencjalnego programu lekowego. Oszacowania własne.

Ekspert	Opinia
Ekspert 4	<p>Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, iż w latach 2009-2012 zanotowano gwałtowny wzrost zachorowań na raka tarczycy (2027 przypadków w 2009 roku, 2641 w 2012 roku) w stosunku do lat poprzednich. Biorąc pod uwagę czynniki środowiskowe oraz fakt starzenia się społeczeństwa polskiego, można przyjąć, że w ciągu najbliższych lat ta tendencja wzrostowa się utrzyma na podobnym poziomie. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz statystyczne obliczenia IARC dla raka tarczycy, można oszacować, iż w roku bieżącym rak tarczycy może wystąpić u około 3700 pacjentów. Oszacowanie to jest oszacowaniem własnym (...)</p> <p>Rdzeniasty rak tarczycy diagnozowany jest u około 5-8% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową gruczołu tarczowego. Stanowiąc to może grupę pacjentów liczącą od 180 do 300 pacjentów w ciągu roku.</p> <p>Pięcioletni okres przeżyć zależy od stadium zaawansowania rdzeniastego raka tarczycy. W przypadku I i II stadium, wskaźnik pięcioletnich przeżyć wynosi od 98% do 100% (leczenie tradycyjne – chirurgiczne). W przypadku III i IV stadium, wskaźnik ten wynosi od 81% do 23%, odpowiednio. Wskaźnik 10-letniego okresu przeżycia, gdy rdzeniasty rak tarczycy ograniczony jest tylko do gruczołu tarczowego, wynosi 95,6%. Wielkość ta maleje do 75,5% u pacjentów z lokalnymi przerzutami nowotworu i do 40% u pacjentów z chorobą rozsianą. Biorąc pod uwagę najgorszy z możliwych scenariuszy: 300 pacjentów rocznie ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, z czego 60% pacjentów z nawracającą chorobą lub z chorobą rozsianą nie osiąga 10-letniego okresu przeżycia, jak również fakt, iż charakterystyczna mutacja RET może dotyczyć 95% pacjentów, można oszacować, iż nowoczesnej terapii celowanej z wykorzystaniem wnioskowanej technologii Cometriq, będzie potrzebowało około 170 pacjentów rocznie.</p>

Pewne oszacowania dotyczące wielkości populacji pacjentów przedstawiono również w Opinii nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W opinii wskazano, że według ekspertów klinicznych populacja docelowa w ocenianym przez AOTMiT wskazaniu może wynosić od 10 do 30 osób.

2.2. Definicja oraz obraz kliniczny i przebieg choroby

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT; łac. *carcinoma medullare glandulae thyroideae*; ang. *medullary thyroid cancer*, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (*malignant neoplasm of thyroid gland*) – kod C.73 według ICD-10. W klasyfikacji nie wyodrębniono podtypów dla tej jednostki chorobowej [2, 3]. Rak rdzeniasty tarczycy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okołopęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę [31]. RRT zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, które stanowią rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych [13].

RRT najczęściej jest zlokalizowany w środkowo-górnej części bocznych płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie komórek okołopęcherzykowych jest największe. Najczęściej rozpoznawany jest

przypadkowo w związku z leczeniem operacyjnym z powodu wystąpienia pojedynczego guzka lub wola wieloguzkowego tarczycy. Rzadziej rak rdzeniasty tarczycy jest diagnozowany w wyniku biopsji aspiracyjnej bezobjawowego guzka tarczycy [13].

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny – rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych i dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone węzły chłonne szyjne [4].

RRT może przebiegać bezobjawowo, dopiero w stanie znacznego zaawansowania mogą pojawić się objawy związane z miejscowym uciskiem powodowanym przez rozrost guza (duszność, chrypka, dysfagia). Objawem charakterystycznym, lecz rzadko występującym jest uporczywa biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. W przypadku podejrzenia wystąpienia raka rdzeniastego zaleca się oznaczenie kalcytoniny, która stanowi czuły marker obecności tego nowotworu. Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się zmiennym rokowaniem. Przeżycie dziesięcioletnie, w zależności od wieku pacjenta wynosi 75% (pacjenci poniżej 40 lat w momencie postawienia diagnozy) oraz 50% (pacjenci powyżej 40 lat w momencie postawienia diagnozy) [4, 12]. Inne źródła podają, że w raku rdzeniastym tarczycy właściwie leczonym dziesięcioletnie przeżycie wynosi 80 do 90%, natomiast przy braku właściwego leczenia lub w przypadkach nieleczonych przebieg jest niekorzystny z rozsiewem choroby i zgonem zwykle w ciągu kilku lat od rozpoznania choroby [4, 33].

Na podstawie kolejnych źródeł ocenia się, że około 80-95% chorych na RRT przeżywa co najmniej 5 lat od rozpoznania. Wskaźnik 10-letniego przeżycia osób z RRT wynosi 75%. Zależy on jednak od rozprzestrzenienia choroby nowotworowej i według niektórych źródeł wskaźnik ten wynosi 95% dla pacjentów z guzami ograniczonymi do tarczycy, natomiast u chorych z odległymi przerzutami obecnymi w momencie rozpoznania, 10-letnie przeżycie ocenia się na 40%. Do najbardziej stałych czynników wpływających na rokowanie należą stopień zaawansowania choroby i wiek pacjenta w momencie postawienia diagnozy. Niezwykle istotnym i często podkreślanym aspektem jest konieczność wczesnego wykrywania przypadków tego rodzaju nowotworu – zarówno postaci sporadycznych, jak i dziedzicznych. 10-letnie przeżycie chorych na RRT, u których nowotwór rozpoznano w I lub II stadium zaawansowania sięga 90-100%. Z kolei 55-85% chorych, u których RRT zdiagnozowano w III stadium zaawansowania choroby i 20-55% chorych zdiagnozowanych w IV stadium zaawansowania nowotworu osiąga 10-letnie przeżycie [8, 9, 10, 11, 13, 28].

2.3. Epidemiologia

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego występują stosunkowo rzadko. Rak tarczycy należy jednak do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 r. znajdował się na siódmym miejscu, jeśli chodzi o liczbę zachorowań u kobiet). Na podstawie szacunków przeprowadzonych w ramach projektu RARECARE (program optymalizacji danych epidemiologicznych w nowotworach rzadkich — www.rarecare.eu) nowotwory neuroendokrynne, takie jak rak rdzeniasty tarczycy, są rozpoznawane z częstością $2,5/10^5$. Część nowotworów endokrynnych jest uwarunkowana genetycznie, co w przypadku raków tarczycy dotyczy głównie RRT (25% raków tarczycy) [31]. Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest stosunkowo duża i w Polsce wynosi około 20 000 osób [4]. W Rekomendacji nr 51/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq wskazano, że rak rdzeniasty tarczycy stanowi 5-10% wszystkich nowotworów tarczycy, z czego 75% to postać sporadyczna. U pozostałych pacjentów rozpoznaje się postać dziedziczną [12]. Według innych źródeł częstość raka rdzeniastego tarczycy wynosi 3-5% wszystkich nowotworów tarczycy [5]. W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono polskich danych o liczbie pacjentów z RRT lub odsetku pacjentów z RRT w populacji chorych na raka tarczycy. Dwie najświeższe dane z bazy SEER wskazują, że odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy w ostatnich latach ulega zmniejszeniu i wynosi około 2,3-2,4%. Szczegółowe wyniki dotyczące przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będącej częścią raportu HTA dla produktu leczniczego Caprelsa®.

Na podstawie statystyk WHO GLOBOCAN 2012 liczba nowych przypadków raka tarczycy w 2012 roku w Polsce wynosiła 350 przypadków u mężczyzn oraz 1 419 przypadków u kobiet. Liczba zgonów wynosiła odpowiednio 76 oraz 179 przypadków, natomiast chorobowość 5-letnia wynosiła 1 416 przypadków u mężczyzn i 5 297 przypadków u kobiet [22].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 roku w Polsce odnotowano 3 529 zachorowań na raka tarczycy (2 924 u kobiet oraz 605 u mężczyzn) oraz 292 zgony (91 mężczyzn, 201 kobiet) z powodu tego nowotworu (Tabela 2, Tabela 3). Najwięcej zachorowań obserwuje się u osób w 5.-7. dekadzie życia, szczególnie w wieku 55-64 lat (Tabela 4) [23].

Tabela 2. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w Polsce – kobiety (dane KRN) [23]

Rok	Zachorowania				Zgony			
	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane
		surowy	standaryzowany			surowy	standaryzowany	
1999	1 079	5,43	4,25	0,43	205	1,03	0,57	0,06
2000	1 193	6,00	4,69	0,46	217	1,09	0,59	0,07
2001	1 297	6,53	4,98	0,51	222	1,12	0,56	0,06
2002	1 430	7,25	5,57	0,55	202	1,02	0,51	0,06
2003	1 372	6,96	5,30	0,54	199	1,01	0,49	0,05
2004	1 272	6,46	4,86	0,50	161	0,82	0,37	0,04
2005	1 405	7,13	5,37	0,55	200	1,02	0,50	0,06
2006	1 482	7,52	5,69	0,57	200	1,02	0,46	0,05
2007	1 474	7,48	5,53	0,56	181	0,92	0,43	0,05
2008	1 695	8,60	6,38	0,64	214	1,09	0,48	0,06
2009	1 712	8,68	6,54	0,66	174	0,88	0,37	0,04
2010	1 808	9,10	6,73	0,67	187	0,94	0,40	0,04
2011	1 978	9,95	7,41	0,74	149	0,75	0,29	0,03
2012	2 177	10,95	8,03	0,80	201	1,01	0,42	0,04
2013	2 280	11,48	8,44	0,84	181	0,91	0,39	0,04
2014	2 631	13,25	9,78	0,97	190	0,96	0,37	0,04
2015	2 924	14,73	11,04	1,06	201	1,01	0,37	0,04

Tabela 3. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w Polsce – mężczyźni (dane KRN) [23]

Rok	Zachorowania				Zgony			
	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane
		surowy	standaryzowany			surowy	standaryzowany	
1999	244	1,30	1,10	0,12	74	0,39	0,32	0,04
2000	264	1,41	1,18	0,13	84	0,45	0,36	0,04
2001	236	1,26	1,04	0,12	81	0,43	0,34	0,04
2002	286	1,54	1,27	0,13	72	0,39	0,29	0,03
2003	314	1,70	1,36	0,14	76	0,41	0,29	0,04
2004	296	1,60	1,26	0,14	94	0,51	0,36	0,04
2005	280	1,52	1,17	0,12	77	0,42	0,29	0,03
2006	339	1,84	1,43	0,15	83	0,45	0,31	0,04
2007	312	1,69	1,29	0,14	81	0,44	0,29	0,03

Rok	Zachorowania				Zgony			
	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane	Liczba	Współczynnik		Ryzyko skumulowane
		surowy	standaryzowany			surowy	standaryzowany	
2008	332	1,80	1,37	0,15	80	0,43	0,30	0,04
2009	359	1,95	1,50	0,16	87	0,47	0,31	0,03
2010	384	2,06	1,53	0,16	74	0,40	0,26	0,03
2011	411	2,20	1,66	0,18	66	0,35	0,22	0,02
2012	464	2,49	1,79	0,19	81	0,43	0,28	0,03
2013	468	2,51	1,84	0,20	82	0,44	0,28	0,04
2014	513	2,75	2,00	0,22	90	0,48	0,29	0,03
2015	605	3,24	2,36	0,25	91	0,49	0,27	0,03

Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2015 r. (dane KRN) [23]

Wiek (lata)	Kobiety		Mężczyźni	
	Zachorowania	Zgony	Zachorowania	Zgony
0-4	0	0	0	0
5-9	1	0	2	0
10-14	9	0	4	0
15-19	33	0	10	0
20-24	98	0	14	0
25-29	157	0	35	0
30-34	242	0	39	1
35-39	306	1	54	0
40-44	274	0	46	0
45-49	294	3	41	1
50-54	304	5	51	2
55-59	307	11	68	9
60-64	315	17	82	19
65-69	289	26	79	14
70-74	123	23	38	12
75-79	100	33	22	15
80-84	49	36	14	11
85+	23	46	6	7
ogółem	2 924	201	605	91

2.4. Etiologia i patogeneza

Etiologia nowotworów tarczycy nie jest do końca jasna. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące to jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (dotyczy to raka brodawkowatego, który stanowi większość raków tarczycy), szczególnie jeśli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii (najczęściej z powodu chłoniaka Hodgkina). Około 25% przypadków raka rdzeniastego tarczycy to nowotwory dziedziczne, uwarunkowane genetycznie (jest to jeden z największych odsetków raków dziedzicznych wśród wszystkich nowotworów) wynikające z aktywności mutacji zarodkowej genu RET [4].

2.5. Klasyfikacja oraz ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie

Ocenę stanu sprawności chorych z RRT można oceniać ogólnym narzędziem, które jest stosowane do oceny stanu sprawności pacjentów na choroby nowotworowe leczonych chemioterapią – klasyfikacja Zubrod-WHO / ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) [6] (Tabela 5).

Tabela 5. Skala oceny stanu sprawności chorego według Zubroda-ECOG-WHO [6]

Stopień sprawności	Definicja
0	normalna sprawność, zdolność wykonywania wszystkich czynności bez ograniczeń
1	objawy choroby, chory chodzący, zdolny tylko do lekkiej pracy
2	chory zdolny do wykonywania czynności osobistych, ale niezdolny do pracy; spędza w łóżku mniej niż pół dnia
3	chory zdolny do wykonywania czynności osobistych w stopniu ograniczonym; spędza w łóżku więcej niż pół dnia
4	chory unieruchomiony w łóżku; wymaga stałej opieki

Ocenę zaawansowania raka tarczycy prowadzi się na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia, przedoperacyjnie (cTNM), pooperacyjnie na podstawie badania patomorfologicznego (pTNM) oraz po rozszerzonej diagnostyce metodami medycyny nuklearnej i diagnostyki obrazowej. Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2013 roku ze względu na zmiany w klasyfikacji TNM należy podawać wersję, która posłużyła do ustalenia stopnia zaawansowania. Obecnie obowiązuje 7. wydanie klasyfikacji UICC z 2009 roku (Tabela 6).

Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania raka tarczycy (TNM) [31]

T – ognisko pierwotne	
Tx	Brak oceny ogniska pierwotnego
T0	Nieobecne ognisko pierwotne
T1	Ognisko pierwotne ≤ 2 cm
T1a	Ognisko pierwotne < 1 cm
T1b	Ognisko pierwotne 1-2 cm
T2	Ognisko pierwotne ≥ 2 cm, ale < 4 cm bez przekraczania torebki tarczycy
T3	Ognisko pierwotne ≥ 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 (krtień, tchawica, przełyk, nerw krtaniowy wsteczny)
T4b	Ognisko pierwotne rozległe naciekające kręgosłup lub duże lokalne naczynia krwionośne
N – węzły chłonne	
Nx	Brak oceny węzłów chłonnych
N0	Nieobecne przerzuty w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty raka w regionalnym układzie chłonnym
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych przedziału centralnego (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe)
N1b	Przerzuty w chłonnych węzłach szyjnych bocznych, zagardłowych i górnego śródpiersia
M – przerzuty w odległych narządach	
M0	Nieobecne przerzuty w odległych narządach
M1	Obecne przerzuty w odległych narządach

W rekomendacjach Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych z 2016 roku przedstawiono również klasyfikację TNM/UICC z 2010 roku dla raka rdzeniastego tarczycy [51].

Tabela 7. Klasyfikacja TNM/UICC z 2010 roku dla RRT [51]

Rak rdzeniasty tarczycy			
Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0

Rak rdzeniasty tarczycy			
Stadium	T	N	M
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	jakiokolwiek N	M0
IVC	jakiokolwiek T	jakiokolwiek N	M1

Do oceny progresji choroby i obecności zmian możliwych do zmierzenia, a także oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [7] (Tabela 8).

Tabela 8. Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych – RECIST 1.1 [7]

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
CR (<i>complete response</i>) - całkowita odpowiedź PR (<i>partial response</i>) - częściowa odpowiedź SD (<i>stable disease</i>) - stabilizacja choroby PD (<i>progressive disease</i>) - progresja choroby	

2.6. Diagnostyka

Wskazaniami do badania badania ultrasonograficznego (USG) tarczycy są:

- wyczuwalny guzek tarczycy lub powiększenie tarczycy (wole) albo guzek tarczycy uwidoczony w innych badaniach obrazowych (na szczególną uwagę zasługuje wystąpienie guzka przed 20. r.ż. lub po 60. r.ż.);
- powiększenie węzłów chłonnych szyi bez związku z infekcją;
- rodzinny wywiad dotyczący raka tarczycy;
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące w wywiadzie [31].

Badania USG tarczycy nie wykonuje się w ramach profilaktyki przesiewowej (w tym u osób bez powyższych wskazań). Wskazaniem do wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) pod kontrolą USG jest obecność guzka (potwierdzona zmiana ogniskowa w USG) o średnicy >1 cm lub >5 mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości. W obrazie USG istotnie

podejrzane są zmiany lite hipoechogeniczne, z mikrozwapnieniami, asymetryczne i o nieregularnych granicach lub ze wzmożonym i chaotycznym przepływem krwi. W guzkach mniejszych niż 5 mm BAC nie jest wskazana. Od BAC można odstąpić w przypadku guzków o charakterze torbieli prostej, zmian homogennych drobnotorbielowatych (gąbczastych) izoechogenicznych lub guzków autonomicznych potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym, przy nieobecności innych czynników ryzyka. Jeżeli w tarczycy jest więcej zmian (wole guzkowe), to dopiero ujemny wynik w przynajmniej 3-4 guzkach stanowi wystarczające wykluczenie ryzyka wola złośliwego, a każdy guzek >4 cm powinien być poddany biopsji. Jeżeli guzki są mnogie i podobne do siebie oraz nie wykazują cech złośliwości, to dopuszczalne jest wykonanie BAC największego spośród nich. Jeżeli guzkowi towarzyszy obecność podejrzanego węzła chłonnygo szyi, to należy także wykonać BAC. Na podstawie aktualnych zaleceń wynik BAC tarczycy powinien się mieścić w 1 z 6 następujących klas:

1. zmiana łagodna (ryzyko złośliwości jest minimalne (guzek hiperplastyczny lub koloidowy, wole guzkowe lub limfocytarne, podostre zapalenie tarczycy));
2. podejrzenie nowotworu pęcherzykowego (diagnoza stawiana w przypadkach, gdy patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i różnicowania między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym tarczycy. Należy jednak pamiętać, że ryzyko ujawnienia złośliwości w Polsce wynosi nie więcej niż 10-15%, a 25% przypadków podejrzenia nowotworu pęcherzykowego nie jest nawet nowotworem łagodnym. W guzkach pęcherzykowych o średnicy >2 cm (szczególnie >3-4 cm) leczenie operacyjne jest optymalną drogą ustalenia charakteru guzka. W guzkach o średnicy <1-2 cm oraz niektórych <3-4 cm przy nieobecności cech ryzyka klinicznego rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dozwolone pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i USG. Jeżeli w BAC postawiono podejrzenie nowotworu oksyfilnego (wariant oksyfilny nowotworu pęcherzykowego), to leczenie operacyjne należy rozważyć ze względu na ryzyko ujawnienia raka (przynajmniej 15%). Leczenie operacyjne powinno zawsze obejmować wycięcie całego płata, w którym podejrzewa się obecność nowotworu pęcherzykowego. Zakres operacji drugiego płata zależy od obecności guzków/zmian ogniskowych. W razie obecności zmian ogniskowych w drugim płacie wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy lub przynajmniej subtotalne wycięcie drugiego płata);
3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (zmiana pęcherzykowa nieokreślona jest kategorią z wykluczenia, w której zawierają się obrazy cytologiczne BAC tarczycy, które nie wypełniają kryteriów kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Ryzyko złośliwości w Polsce

dla tej kategorii nie przekracza 5%. Opisana sytuacja nie jest wskazaniem do operacji, ale wymaga powtórzenia BAC po 6-24 miesiącach (najczęściej 12 miesięcy));

4. podejrzenie złośliwości (kategoria polega na ujawnieniu cech morfologicznych nowotworu złośliwego, ale bez spełnienia wszystkich kryteriów rozpoznania (ryzyko złośliwości >30-50%). W opisanej sytuacji podejrzenie raka brodawkowatego najczęściej dotyczy wariantu pęcherzykowego. Podejrzeniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytoniny we krwi (stężenie podstawowe >100 pg/ml umożliwia rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy z wysokim prawdopodobieństwem). Podejrzenie chłoniaka w tarczycy powinno prowadzić do powtórzenia BAC w ośrodku mogącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową);
5. nowotwór złośliwy (kategoria obejmuje rozpoznanie raka brodawkowatego, rdzeniastego, anaplastycznego i przerzutu lub chłoniaka. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego);
6. biopsja niediagnostyczna (w przypadku niediagnostycznej BAC decyzja opiera się na klinicznej ocenie i wymaga niekiedy powtórzenia badania oraz obserwacji (wyniki niediagnostyczne częste w zapaleniach tarczycy lub torbielach prostych)) [31].

Znacznie podwyższone stężenie kalcytoniny silnie sugeruje rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy [4]. U chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy ocenę stężenia kalcytoniny wykorzystuje się również do oceny skuteczności leczenia i monitorowania remisji choroby po zabiegu operacyjnym [33].

2.7. Leczenie i cele leczenia

W ramach przedoperacyjnej oceny zaawansowania u chorego z rozpoznany lub podejrzanym rakiem tarczycy należy wykonać badanie USG szyi i węzłów chłonnych oraz BAC, ocenę stężenia kalcytoniny w surowicy i badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w dwóch projekcjach. W celu oceny stanu hormonalnego i ryzyka powikłań należy także ocenić stężenie tyreotropiny (TSH), wapnia zjonizowanego oraz wykonać badanie laryngologiczne. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych jest konieczna tylko w razie wskazań klinicznych. Badanie komputerowej tomografii (KT) nie jest wskazane przedoperacyjnie w każdym przypadku raka tarczycy, natomiast badanie KT szyi i górnego śródpiersia wykonuje się w celu oceny operacyjności (podejrzenie raka w stopniu T4 lub N1b lub M1). W przypadku raków zróżnicowanych wskazane jest wykonywanie badania KT bez kontrastu jodowego, jeżeli scyntygrafia lub leczenie ¹³¹I będzie

prowadzone w ciągu najbliższych 3 tygodni. Jeżeli przedoperacyjnie rozpoznano raka anaplastycznego, chłoniaka lub przerzut innego nowotworu, przed podjęciem leczenia operacyjnego konieczne są dalsza diagnostyka i wielodyscyplinarna decyzja kliniczna [31].

U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Operację całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka powinno się wykonywać tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, które dysponują odpowiednim doświadczeniem i zapleczem diagnostycznym. Nie ma wskazań do leczenia ¹³¹I w raku rdzeniastym tarczycy. W leczeniu RRT jest wskazane jedynie stosowanie substytucyjnych dawek L-tyroksyny, a radioterapia jest wskazana jedynie po nieradykalnym wycięciu (nie udowodniono skuteczności radioterapii pooperacyjnej). W leczeniu RRT nie ma również udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii. Zastosowanie chemioterapii (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. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny. Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu, dwa leki mają rejestrację w tym wskazaniu: wandetanib i kabozantynib [31].

Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy różni się w porównaniu z rakami zróżnicowanymi, ponieważ:

- wysoka swoistość i czułość pozwalają na wykorzystanie oznaczania kalcytoniny w diagnostyce oraz ocenie rozległości leczenia chirurgicznego i we wczesnym wykrywaniu wznowy, ocenie progresji i rokowania;
- szersze zastosowanie ma elektywna limfadenektomia;
- stwierdza się dziedziczne uwarunkowanie i konieczność diagnostyki DNA (w tym wykrywanie predyspozycji dziedzicznej u członków rodziny i ustalanie wskazań do operacji profilaktycznych);
- istnieje wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby;
- wskazania i typy leczenia izotopowego są odmienne.

Jawny klinicznie rak rdzeniasty (guzek tarczycy z dodatnią BAC) wymaga zawsze wykonania całkowitej tyreoidektomii i centralnej limfadenektomii (zarówno rak dziedziczny, jak i sporadyczny). Zakres limfadenektomii bocznej zależy od ujawnienia przerzutów w USG szyi oraz od stężenia kalcytoniny w surowicy. Wycięcie tarczycy z powodu wykrycia zwiększonego stężenia kalcytoniny u chorego z wolem guzkowym powinno być całkowite. Natomiast w razie przypadkowego wykrycia niewielkiego ogniska (<10 mm) raka rdzeniastego tarczycy po operacji niecałkowitego wycięcia tarczycy i wtedy, gdy pooperacyjne podstawowe oraz stymulowane stężenie kalcytoniny są prawidłowe, można rozważyć rezygnację z całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy (pod warunkiem nieobecności innych czynników ryzyka). Normalizacja pooperacyjnego stężenia kalcytoniny jest najlepszym dowodem radykalności leczenia i korzystnym czynnikiem rokowniczym [31].

W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy konieczne są przedoperacyjne wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego nadnerczy oraz określenie stanu wątroby (KT jamy brzusznej), jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 400 pg/ml. Dalsze monitorowanie choroby obejmuje badania: stężenia kalcytoniny, USG szyi, stężenia antygenu rakowo-łodowego - CEA (w razie wzrostu stężenia kalcytoniny). Przy stężeniu kalcytoniny poniżej 150 pg/ml nie ma uzasadnienia dla wykonywania badań obrazowych (stężenia 150–1000 pg/ml wiążą się z ryzykiem wyniku fałszywie ujemnego przy próbie lokalizacji ogniska nowotworowego, stężenia powyżej 500–1000 pg/ml — z wysokim prawdopodobieństwem trafności określenia lokalizacji). Przy bezobjawowym wzroście stężenia kalcytoniny we krwi można rozważyć szyjną limfadenektomię centralną i/lub elektywną limfadenektomię boczną (należy pamiętać, że częstą przyczyną wzrostu stężenia kalcytoniny są mikroprzerzuty w wątrobie) [31].

Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione. W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (omówionych wcześniej), za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może stanowić objaw zespołu gruczolakowatości MEN2 i u każdego chorego należy wykonać badanie DNA w kierunku poszukiwania mutacji w genie RET (nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego). W typowym zespole MEN2A i MEN2B rak rdzeniasty współistnieje z obecnością guza chromochłonnego w rodzinie (ryzyko u pojedynczego chorego może sięgać 50%). Rodzinny rak rdzeniasty bez innych endokrynopatii jest szczególną postacią zespołu MEN2A. W rodzinie chorego na dziedziczną postać

raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych I stopnia wynosi 50%. W rodzinach z MEN2A/FMTC należy przeprowadzać badania nosicielstwa mutacji RET krewnych, począwszy od 2.-3. roku życia (bezwzględnie przed 5. r.ż.). W rodzinach MEN2B trzeba przeprowadzać badanie nosicielstwa mutacji wcześniej (optymalnie przed ukończeniem roku). Nosiciele mutacji powinno się prowadzić w ośrodkach wysoko specjalistycznych i należy rozważyć profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy (stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem nowotworu niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy). Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego zależą od typu stwierdzonej mutacji RET. Przesiewowe badanie KT brzucha nie jest konieczne u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy bez objawów i nieprawidłowych wyników badań biochemicznych. W przypadku współistnienia guza chromochłonnego i raka rdzeniastego tarczycy należy w pierwszej kolejności usunąć nadnercze w celu uniknięcia zaostrzenia objawów guza chromochłonnego [31].

3. Wytyczne i zalecenia kliniczne w ocenianym wskazaniu w Polsce i na świecie

3.1. Źródła informacji medycznej i wyniki wyszukiwania

W celu odnalezienia wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania u pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej tego wskazania w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej:

- bazę wytycznych *National Guideline Clearinghouse* (NGC),
- bazę wytycznych *Trip Database*,
- bazę wytycznych *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN),

oraz strony internetowe instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych, w tym:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT),

a także strony internetowe instytucji międzynarodowych lub zagranicznych (w tym towarzystw naukowych i organizacji właściwych dla typu ocenianego świadczenia i wskazania klinicznego):

- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN),
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO),

oraz towarzystw i organizacji krajowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),

jak również wykorzystano wyszukiwarkę internetową Google. Wyszukiwanie na stronach internetowych wskazanych powyżej instytucji i organizacji przeprowadzono w dniu 22 grudnia 2018 r. (aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku), stosując następujące słowa kluczowe: *medullary thyroid, vandetanib, vandetanib, kabozantinib, cabozantinib, Caprelsa, Cometriq*.

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej wskazanych powyżej odnaleziono 11 aktualnych rekomendacji oraz wytycznych klinicznych dotyczących leczenia RRT, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska),
- Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych / PTEndo - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (Polska),
- ETA - *European Thyroid Association* (Europa),
- ESMO - *European Society for Medical Oncology* (Europa),
- BTA - *British Thyroid Association* (Wielka Brytania),
- SEEN/GETHI – *Spanish Society of Endocrinology / Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors* (Hiszpania),
- SEOM - *The Spanish Society of Medical Oncology* (Hiszpania),
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* (Stany Zjednoczone),
- ATA - *American Thyroid Association* (Stany Zjednoczone),
- ACR - *American College of Radiology* (Stany Zjednoczone),
- AHS - *Alberta Health Services* (Kanada).

We wszystkich rekomendacjach i zaleceniach postępowania oceniana interwencja - wandetanib, a także technologia opcjonalna – kabozantynib, wskazywane są jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z RRT, które przynoszą dodatkowy efekt zdrowotny względem braku leczenia (placebo), poprawiając istotnie statystycznie wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby (Tabela 9).

Tabela 9. Rekomendacje i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowania wandetanibu i kabozantynibu w terapii RRT

Instytucja wydająca rekomendację	Rekomendacja	Rok wydania rekomendacji
PTOK (Polska) [31]	pozytywna (podanie wandetanibu i kabozantynibu można rozważyć w leczeniu pierwszego rzutu RRT z powodu rozsiewu)	2013
Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych / PTEndo - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (Polska) [51]	pozytywna (podanie wandetanibu i kabozantynibu jest rekomendowane w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego RRT z progresją choroby na podstawie kryteriów RECIST)	2016
ETA (Europa) [29]	pozytywna (wandetanib i inne inhibitory kinaz tyrozynowych jako najbardziej efektywne z dostępnych terapii u pacjentów z objawowym i postępującym RRT w przypadku choroby zaawansowanej i nawrotowej)	2012

Instytucja wydająca rekomendację	Rekomendacja	Rok wydania rekomendacji
ESMO (Europa) [27]	<p>pozytywna (wandetanib należy rozważyć w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym RRT U pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym dziedzicznym lub sporadycznym RRT wandetanib w porównaniu z placebo wiąże się ze statystycznie i klinicznie znaczącą poprawą w zakresie poprawy PFS. Z uwagi na brak danych dotyczących OS i jakości życia obserwowana korzyść w zakresie PFS skutkuje wynikiem 3 w skali ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS))</p>	2012 / 2018*
BTA (Wielka Brytania) [24]	<p>pozytywna (terapię celowaną, wandetanib i kabozantynib, stanowią metodę leczenia z wyboru u pacjentów z nieoperacyjnym, postępującym i objawowym RRT)</p>	2014
SEEN/GETHI (Hiszpania) [30]	<p>pozytywna (wandetanib i kabozantynib zalecane w leczeniu agresywnego, zaawansowanego RRT)</p>	2016
SEOM (Hiszpania) [25]	<p>pozytywna (wandetanib i kabozantynib zalecane w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego RRT)</p>	2014
NCCN (Stany Zjednoczone) [28]	<p>pozytywna (wandetanib i kabozantynib rekomendowane w przypadku nieoperacyjnego RRT objawowego lub w progresji choroby)</p>	2017
ATA (Stany Zjednoczone) [35]	<p>pozytywna (wandetanib i kabozantynib rekomendowane w terapii pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym progresywnym RRT)</p>	2015
ACR (Stany Zjednoczone) [34]	<p>pozytywna (wandetanib i kabozantynib rekomendowane w terapii pacjentów z progresją lub objawowym RRT nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)</p>	2014
Alberta Health Services (Kanada) [26]	<p>pozytywna (wandetanib zaleca się u pacjentów z objawowym lub postępującym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT)</p>	2012

* 12.03.2018 r. - aktualizacja online

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis poszczególnych rekomendacji zagranicznych oraz polskich w ocenianym wskazaniu wraz z omówieniem aktualnej sytuacji dotyczącej finansowania technologii medycznych stosowanych w leczeniu RRT w Polsce.

3.2. Zagraniczne rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRT

Wszystkie odnalezione zalecenia i wytyczne kliniczne rekomendują inhibitory kinaz tyrozynowych (wandetanib i/lub kabozantynib) w terapii pacjentów z progresją choroby lub objawowym nieoperacyjnym RRT. Wytyczne europejskie ETA określają inhibitory kinaz tyrozynowych jako najbardziej efektywną z możliwych do zastosowania terapii, natomiast wytyczne brytyjskie BTA podkreślają, że stanowią one metodę leczenia z wyboru u tych pacjentów. Oba produkty lecznicze, wandetanib oraz kabozantynib wykazały istotną przewagę w porównaniu do placebo w zakresie

przeżycia wolnego od progresji choroby w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Wytyczne brytyjskie BTA wskazują, że wybór leku spośród dwóch dostępnych produktów, wandetanibu i kabozantynibu, powinien być oparty na profilach toksyczności i zarejestrowanych szczegółowych wskazaniach do stosowania. Wytyczne hiszpańskie (SEEN/GETHI oraz SEOM) szczegółowo określają kryteria wyboru określonego produktu leczniczego, nieco się od siebie różniąc, co przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). Nerozwiązaną do końca kwestią jest to, jak należy postępować w przypadku terapii pacjentów z postępującą chorobą po leczeniu pierwszego rzutu, dlatego konieczne są badania dotyczące terapii drugiego rzutu (wytyczne ETA). SEEN/GETHI oraz SEOM wskazują, że w przypadku niepowodzenia w leczeniu wandetanibem stosowanym w I rzucie terapii u pacjentów z objawowym lub progresywnym RRT z przerzutami można podać kabozantynib w II rzucie terapii, natomiast rozpoczynając u tych pacjentów terapię kabozantynibem w przypadku niepowodzenia w leczeniu nie zaleca się terapii wandetanibem i jedyną możliwą opcją jest wówczas leczenie objawowe (*Best Supportive Care*).

Tabela 10. Kryteria wyboru inhibitora kinaz tyrozynowych (wandetanib vs kabozantynib) według wytycznych hiszpańskich

Organizacja wydająca zalecenia	Wandetanib	Kabozantynib
SEEN/GETHI	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-1 • progresja choroby udokumentowana radiologicznie wg kryteriów RECIST w okresie ostatnich 12 mies. • choroba objawowa • znaczna objętość guza i ograniczenie funkcji organów 	<ul style="list-style-type: none"> • wydłużony skorygowany odcinek QT • wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych, w tym wandetanibem • nietolerancja lub ciężkie zdarzenia niepożądane związane z terapią wandetanibem (głównie wysypka skórna i biegunka) • ECOG 2 z powodu choroby • progresja choroby udokumentowana radiologicznie w okresie ostatnich 14 mies.
SEOM	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-1 • niska do średniej objętość guza • biegunka spowodowana nowotworem 	<ul style="list-style-type: none"> • wydłużony odcinek QT • wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych, w tym wandetanibem • nietolerancja lub ciężkie zdarzenia niepożądane związane z terapią wandetanibem (głównie wysypka skórna i biegunka) • ECOG 2 • duża masa nowotworu (<i>bulky disease</i>)

W rekomendacjach klinicznych wskazano dodatkowo, że obecność lub brak mutacji RET nie wpływa istotnie na wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby po zastosowaniu leczenia uzyskiwano we wszystkich podgrupach pacjentów, niezależnie od m.in. obecności lub braku mutacji RET (wytyczne BTA, ETA, SEEN/GETHI, SOEM oraz ATA). Wytyczne europejskie (ETA) podkreślają jednak, że liczba pacjentów RET ujemnych w badaniach klinicznych była ograniczona, stąd wyniki mogą nie być wiarygodne i dalsze badania wydają się potrzebne w celu określenia korzyści z zastosowania leków u pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji RET.

Leczenie powinno się prowadzić tylko u pacjentów w zaawansowanym procesie nowotworowym oraz z progresją choroby. Natomiast pacjenci z podwyższonym poziomem markera w surowicy lub z chorobą w niezaawansowanym stadium bez objawów choroby powinni być obserwowani w regularnych odstępach czasu (strategia *wait and see*). Wytyczne amerykańskie NCCN podkreślają, że inhibitory kinaz tyrozynowych mogą nie być właściwą terapią dla pacjentów ze stabilną lub niewielką progresją choroby o powolnym przebiegu (*indolent disease*). W przeprowadzonych badaniach nie wykazano, aby inne czynniki takie jak:

- wiek (SEOM),
- płeć (SEEN/GETHI),
- stan ogólny (SEEN/GETHI),
- stadium choroby (SEEN/GETHI, ATA),
- nasilenia progresji lub objawów (ATA),
- postać raka (sporadyczna lub dziedziczna) (SEEN/GETHI, SEOM),
- liczba wcześniejszych terapii (SEEN/GETHI),
- liczba wcześniejszych terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (SEOM),

miały wpływ na skuteczność wandetanibu / kabozantynibu.

Inhibitory kinaz tyrozynowych stanowią w zasadzie jedyną opcję w leczeniu systemowym. Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że chemioterapia cechuje się niską skutecznością i nie powinna być rozpatrywana w omawianym wskazaniu jako terapia pierwszego rzutu. Wytyczne brytyjskie (BTA) wskazują, że chemioterapię można rozważyć u pacjentów z szybkim postępem choroby, chorobą objawową, z opornością na ^{131}I , lokalnie zaawansowaną lub chorobą przerzutową, jeśli terapie celowane są niedostępne lub okazały się nieskuteczne. Stosowanymi w tym przypadku lekami są doksorubicyna i cisplatyna, ale trwałe odpowiedzi są rzadkie. Wytyczne amerykańskie NCCN wskazują, że w przypadku nieskuteczności wandetanibu lub kabozantynibu można rozpatrywać chemioterapię opartą na dakarbazynie lub leczenie w ramach badań klinicznych oceniających inne inhibitory kinaz, z kolei wytyczne ACR wskazują, że doksorubicyna jest obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA lekiem stosowanym w terapii raka tarczycy cechującego się niezdolnością do wychwytywania ^{131}I .

Radioterapia (EBRT) jest stosowana w terapii paliatywnej w leczeniu miejscowym przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu lub bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki (BTA, ETA, ATA, ACR, NCCN). Wytyczne hiszpańskie wskazują, że EBRT może być stosowana miejscowo na szyję u pacjentów nieoperacyjnych, jak również u osób, u których utrzymuje się wysoki poziom kalcytoniny po operacji. Według wytycznych amerykańskich NCCN radioterapię

EBRT lub IMRT można zastosować w przypadku zaawansowanego miejscowo, nieoperacyjnego RRT w terapii miejscowych objawów choroby. W terapii przerzutów odległych zastosowanie ma również chemoembolizacja, termoablacja oraz chirurgia (wytyczne ETA, BTA).

Pojedyncze wytyczne (BTA, ETA) sugerują możliwość zastosowania radioimmunoterapii w dobrze wyselekcjonowanej grupie pacjentów w ramach prowadzonych badań klinicznych. Wytyczne hiszpańskie (SEEN/GETHI) wskazują, że terapia jodem promieniotwórczym nie jest wskazana u pacjentów z RRT ze względu na brak wychwytu jodu przez komórki w tej chorobie. Inne terapie takie jak analogi somatostatyny, bifosfoniany oraz denosumab mają ograniczone zastosowanie.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia RRT wydane przez poszczególne organizacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zagraniczne wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium RRT

Region	Instytucja / autor i rok wydania rekomendacji	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendacje	Siła zaleceń
EUROPA	ETA 2012 (Schlumberger 2012) [29]	Przegląd systematyczny literatury (w tym m.in. wytyczne <i>American Thyroid Association (ATA)</i> i opinie eksperckie) oraz panel ekspertów / brak wsparcia finansowego i komercyjnego przez przemysł farmaceutyczny	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z objawowym i postępującym RRT zgodnie z kryteriami RECIST zastosowanie standardowej chemioterapii nie powinno być rozpatrywane w ramach I linii terapii u chorych z zaawansowanym i nawrotowym RRT. • Inhibitory kinaz RET oraz VEGFR wydają się najbardziej efektywnymi metodami leczenia u tych pacjentów. • Leczenie z zastosowaniem radiofarmaceutyków może być rozważane w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, szczególnie w warunkach dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. • U chorych z izolowanymi lub ograniczonymi przerzutami do mózgu należy najpierw wziąć pod uwagę chirurgiczną resekcję lub stereotaktyczną radiochirurgię. EBRT całego mózgu jest wskazana w przypadku jawnych klinicznie przerzutów do mózgu. • Pacjenci z uciskiem na rdzeń kręgowy wymagają pilnej terapii glukokortykosteroidami i oceny chirurgicznej, a EBRT należy rozważyć pooperacyjnie; jeśli nie można wykonać operacji, należy wykonać EBRT. • Zabieg chirurgiczny jest wskazany w przypadku przerzutów do kości narażonych na obciążenie ze złamaniem lub zbliżającym się złamaniem. Adjuwantowa EBRT jest wskazana w przypadku niekompletnej resekcji zmiany przerzutowej. • Minimalnie inwazyjne leczenie przeszło (osobno lub w skojarzeniu) należy rozważyć w leczeniu bolesnych przerzutów do kości i może to być alternatywą dla zabiegu chirurgicznego i EBRT w przypadku zmian bliskich złamaniu. • EBRT należy rozważyć w leczeniu bolesnych przerzutów do kości i jest wskazana w przypadku istotnych klinicznie zmian, które nie mają wskazań do zabiegu chirurgicznego lub przeszło, szczególnie jeśli są rozległe, postępujące lub mogą zagrażać sąsiednim strukturalom w przypadku postępu choroby. • Ograniczone / niewielkie przerzuty do kości, które są bezobjawowe i nie stanowią bezpośredniego zagrożenia mogą zostać poddane obserwacji. • U pacjentów z niewieloma dominującymi przerzutami do płuc można zastosować ablację radiofrekwencyjną, gdy zmiany są ułożone obwodowo, <40 mm średnicy i postępują powoli; w przypadku postępujących zmian w płucach lub śródpiersiu należy rozważyć leczenie systemowe. • W przypadku przerzutów do wątroby w przebiegu RRT można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego (zmiany ograniczone do 1 lub 2 płatów), ablację (niewielka liczba zmian <30 mm) lub chemoembolizację (zmiany rozsiane); w innych przypadkach u pacjentów należy rozważyć leczenie ogólnoustrojowe. 	<p>2 ++</p> <p>1+++</p> <p>2+</p> <p>1++</p> <p>1+++</p> <p>1++</p> <p>1+</p> <p>1++</p> <p>2+</p> <p>1++</p> <p>1++</p>
			<p>Siła rekomendacji: 1 – Silna rekomendacja (pozytywna lub negatywna); dotycząca większości pacjentów; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) 2 – Słaba rekomendacja (pozytywna lub negatywna); efekt może różnić się w zależności od okoliczności; korzyści i ryzyko nie różnią się istotnie lub dotychczasowe dowody są niepewne</p> <p>Jakość dowodów: +++ wysoka jakość dowodów: niskie ryzyko błędów; tj. badania RCT, spójne, które odnoszą się bezpośrednio do danego problemu; ++ umiarkowana jakość dowodów: badania z ograniczeniami metodologicznymi, wykazujące niespójność lub nieodnoszące się bezpośrednio do problemu + niska jakość dowodów: dowody oparte na opisach/seriach przypadków lub niesystematycznych obserwacjach klinicznych</p>	

Region	Instytucja / autor i rok wydania rekomendacji	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendacje	Siła zaleceń
	ESMO 2012 (Pacini 2012) [27]	brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chirurgiczne jest podstawową formą terapii u pacjentów z miejscowym lub regionalnym nawrotem choroby (IV, B). W zaawansowanym RRT mono- lub polichemioterapia nie wykazała istotnych korzyści klinicznych (współczynnik odpowiedzi na leczenie poniżej 20%), podczas gdy radioterapia jest często stosowana paliatywnie. Wandetanib został zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym RRT i jego stosowanie należy rozważyć u pacjentów z nieuleczalną chorobą. 	brak
	BTA 2014 (Perros 2014) [24]	Przegląd systematyczny literatury / finansowane przez <i>British Thyroid Association</i>	<ul style="list-style-type: none"> Terapie celowane (wandetanib i kabozantynib) stanowią metodę leczenia z wyboru u pacjentów z nieoperacyjnym, postępującym i objawowym RRT. Wandetanib i kabozantynib w porównaniu do placebo wykazały przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Wybór leku powinien być oparty na profilach toksyczności i zarejestrowanych wskazaniach do stosowania. Obecność lub brak mutacji RET nie wpływa znacząco na wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Profilowanie molekularne wydaje się nie pomagać w wyborze leku, lecz jest to jeszcze przedmiotem badań. Leczenie powinno odbywać się w ramach badań klinicznych. Radioterapia znajduje zastosowanie w ramach terapii paliatywnej w kontroli objawów choroby bez intencji wyleczenia. EBRT może być skuteczną opcją w terapii paliatywnej przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu, bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki. Chemioterapia stosowana paliatywnie została w dużej mierze zastąpiona przez terapie celowane. Można jednak rozważyć u pacjentów z szybkim postępem choroby, chorobą objawową, opornością na ¹³¹I, lokalnie zaawansowaną lub przerzutową chorobą, jeśli terapie celowane są niedostępne lub okazały się nieskuteczne. Stosowanymi środkami są doksorubicyna i cisplatyna, ale trwałe odpowiedzi są rzadkie. W terapii pacjentów z przetrwałym i nawrotowym RRT rutynowe stosowanie radiofarmaceutyków nie może być rekomendowane, należy rozważyć włączenie pacjenta do badania klinicznego. Leczenie analogami somatostatyny może być pomocne w kontroli objawów ciężkiej biegunki w przebiegu choroby przerzutowej. Terapia paliatywna powinna być skoncentrowana na kontroli objawów choroby. Analogi somatostatyny są możliwą alternatywą w celu kontroli objawów choroby będących wynikiem uwalniania peptydów. Objawowe przerzuty odległe mogą odpowiedzieć na zabieg chirurgiczny, EBRT, termoablację i chemoembolizację. Pacjenci z przerzutami do kości mogą odnieść korzyść z zastosowania bifosfonianów lub denosumabu. 	4D 4D 4D 4D 4D 4D 4D
		Jakość/poziom dowodów: 3 – badania nie-analityczne tj. opisy przypadków lub serie przypadków 4 – opinia eksperta Poziom/stożek rekomendacji: D – dowód na poziomie 3 lub 4; albo ekstrapolacja dowodów z badań ocenionych jako 2+		
	SEEN/GETHI 2016	Przegląd systematyczny	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku raka rozlanego zastosowanie zabiegu chirurgicznego jest ograniczone i kontrowersyjne. Ogólnie rzecz biorąc, w zaawansowanej chorobie leczenie operacyjne można zastosować uzupełniająco, aby zredukować masę guza, 	brak

Region	Instytucja / autor i rok wydania rekomendacji	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendacje	Siła zaleceń
	(Grande 2016) [30]	literatury / brak informacji	<p>złagodzić objawy i zapobiegać powikłaniom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W chorobie przerzutowej leczenie systemowe nie jest uzasadnione we wszystkich przypadkach. W przypadku wyraźnego postępu choroby w ciągu ostatnich 12-14 miesięcy, dużej objętości zmian chorobowych i/lub objawów, należy rozpocząć systemowe leczenie. • RRT jest stosunkowo oporny na tradycyjną chemioterapię i dlatego nie należy jej traktować jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym RRT. • EBRT ma ograniczoną rolę w leczeniu tych pacjentów z zaawansowanym RRT. Może być stosowana miejscowo na szyję u pacjentów nieoperacyjnych, jak również u osób, u których utrzymuje się wysoki poziom kalcytoniny po operacji. • Terapia jodem promieniotwórczym nie jest wskazana u pacjentów z RRT z uwagi na brak wychwytu jodu przez komórki w tej chorobie. • Biegunka i zespół Cushinga, oba związane z wydzielaniem hormonalnym, wymagają intensywnego leczenia. Loperamid lub analogi somatostatyny mogą być skuteczne w leczeniu biegunki. Wybrani pacjenci mogą być kandydatami do agresywnych terapii miejscowych, takich jak chirurgiczne zmniejszające masę guza „<i>debulking</i>” lub chemoembolizacja wątrobowa. • Do chwili obecnej, większość międzynarodowych organów regulacyjnych zatwierdziła inhibitory kinaz tyrozynowych (wandetanib i kabozantynib) w leczeniu agresywnego, zaawansowanego RRT. 	
	SEOM 2014 (Trigo 2014) [25]	Przegląd systematyczny literatury / brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> • Wandetanib i kabozantynib są rekomendowane w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nieoperacyjnego RRT. 	1B
USA	NCCN 2017 [28]	Przegląd systematyczny literatury / brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nieoperacyjnego RRT objawowego lub w progresji wg kryteriów RECIST rekomenduje się: wandetanib, kabozantynib, uczestnictwo w badaniu klinicznym, należy rozważyć zastosowanie innych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tj. sorafenib, sunitinib, lenwatinib lub pazopanib (do czasu ich rejestracji stosuje się w przypadku, gdy są dostępne w ramach badań klinicznych, wandetanib lub kabozantynib nie są dostępne lub nie są właściwe lub obserwowana jest progresja choroby pomimo zastosowania powyższych opcji leczenia), chemioterapię opartą na dakarbazynie w przypadku nieskuteczności wandetanibu lub kabozantynibu, • EBRT/IMRT znajduje zastosowanie w terapii miejscowych objawów choroby • można rozważyć bifosfoniany lub denosumab w przypadku przerzutów do kości • w leczeniu paliatywnym – paliatywną resekcję, ablację lub inne leczenie miejscowe • najlepsze dostępne leczenie objawowe (<i>best supportive care</i>) 	1 1 2a 2a 2a 2a 2a 2a
<p>1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa 2a – rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa</p>				

Region	Instytucja / autor i rok wydania rekomendacji	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendacje	Siła zaleceń
USA	ATA 2015 (Wells 2015) [35]	Przegląd systematyczny literatury / grant otrzymany od <i>The Thyroid Cancer Survivors' Association</i> oraz środki własne ATA	<ul style="list-style-type: none"> • Mono- lub polichemioterapia nie powinna być podawana jako leczenie I rzutu u pacjentów z przetrwałym lub nawracającym RRT, zważywszy na niski wskaźnik odpowiedzi i pojawienie się obiecujących nowych możliwości leczenia. • U pacjentów ze znaczną objętością zmiany nowotworowej oraz objawową lub postępującą chorobą przerzutową według RECIST zastosowanie inhibitorów celowanych, zarówno na kinazy tyrozynowe RET, jak i VEGFR, powinno być rozważane jako terapia systemowa. Wandetanib lub kabozantynib może być stosowany jako terapia pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym progresywnym RRT. • U wybranych chorych można rozważyć leczenie radiofarmaceutykami lub precelowaną radioimmunoterapię, najlepiej w ramach dobrze zaplanowanego badania klinicznego. • Pacjenci z zaawansowanym RRT i biegunką powinni być leczeni preparatami hamującymi motorykę przewodu pokarmowego. Terapie alternatywne to analogi somatostatyny i terapie miejscowe, tj. chirurgia i chemoembolizacja. • Pacjenci z przerzutowym RRT i zespołem Cushinga z powodu ektopowego wydzielania ACTH lub CRH są często wyraźnie osłabieni i powinni być leczeni pomimo złego rokowania. Dostępne opcje leczenia to ketokonazol, mifepriston, aminoglutetymid, metyrapon lub mitotan. W przypadkach opornych na leczenie adrenalectomia jest opcją. • Należy rozważyć leczenie paliatywne, w tym chirurgię, EBRT lub leczenie systemowe u pacjentów z przerzutami powodującymi bóle, mechaniczny ucisk lub objawy nadmiaru hormonów. • Pacjenci z izolowanymi przerzutami do mózgu są kandydatami do chirurgicznej resekcji lub EBRT (w tym radioterapii stereotaktycznej). EBRT całego mózgu jest wskazany w przypadku licznych przerzutów w mózgu. • Pacjenci z przerzutami do kości z uciskiem na rdzeń kręgowy wymagają pilnego leczenia terapią glukokortykoidową i chirurgicznej dekompresji. Jeśli zabieg chirurgiczny jest niewskazany należy zastosować EBRT. • Pacjenci z przerzutami do kości w przebiegu RRT, którzy mają złamania lub zbliżające się złamania, wymagają leczenia. Dostępne opcje to: zabieg chirurgiczny, termoablacja (radiofrekwencyjna lub krioterapia), wstrzyknięcie cementu i EBRT. • Leczenie denosumabem lub bisfosfonianem jest zalecane u pacjentów z bolesnymi przerzutami do kości. • U pacjentów z przerzutami do płuc należy rozważyć resekcję chirurgiczną - u pacjentów z pojedynczymi przerzutami RFA - gdy przerzuty są ułożone obwodowo i są niewielkie, terapię ogólnoustrojową - u pacjentów z wieloma przerzutami z progresją choroby. • U chorych z przerzutami do wątroby należy rozważyć resekcję chirurgiczną – przy dużych, wyizolowanych przerzutach, chemoembolizację - u pacjentów z rozszanymi guzami o rozmiarze <30mm obejmującymi mniej niż 1/3 wątroby. • U pacjentów z przerzutami do skóry zmiany powinny być usuwane operacyjnie w przypadku mnogich zmian należy zastosować EBRT lub iniekcje etanolu. 	D A C C C C C C C C C C
			A – Silna rekomendacja. Zalecenie opiera się na silnych dowodach i może znacząco wpłynąć na wyniki zdrowotne. Dowody opierają się na dobrze zaprojektowanych i przygotowanych badaniach w reprezentatywnych populacjach	

Region	Instytucja / autor i rok wydania rekomendacji	Metodyka / Źródła finansowania	Rekomendacje	Siła zaleceń
		C – Rekomendacja bazująca na opinii ekspertów D – Rekomendacja negatywna, bazująca na opinii ekspertów		
	ACR 2014 (Salama 2014) [34]	Przegląd systematyczny literatury / brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia cechuje się małą skutecznością. Doksorubicyna jest obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA lekiem stosowanym w terapii raka tarczycy cechującego się brakiem wychwyty jodu. • Radioterapię należy stosować w celu złagodzenia miejscowych objawów, w przypadku gdy terapia promieniotwórczym jodem nie ma zastosowania lub objawy wymagają uzyskania szybkiej ulgi. • Leczenie systemowe z wykorzystaniem terapii celowanych jest intensywnie badane. Wandetanib i kabozantynib zostały zarejestrowane w terapii pacjentów z progresją lub objawowym RRT nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Wykorzystanie innych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sorafenib, pazopanib, axitinib, lenwatinib, talidomid) jest w trakcie badań klinicznych. • Pacjentów z przerzutowym rakiem tarczycy należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych, w których bada się zastosowanie nowych terapii systemowych. 	brak
Kanada	AHS 2012 [26]	Przegląd systematyczny (m.in. RCT, wytyczne, ASCO i opinie eksperckie / autorzy nie otrzymywali wynagrodzenia za opracowanie wytycznych, brak bezpośredniego zaangażowania przemysłu farmaceutycznego	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zaawansowanego, przerzutowego, nieoperacyjnego RRT można zastosować ablację (RFA, embolizację itd.) lub chemioterapię paliatywną albo terapię biologiczną np. wandetanib. • U pacjentów z postępującym RRT wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo powoduje spowolnienie progresji objawowej lub anatomicznej, dlatego zaleca się wandetanib u pacjentów z objawowym lub postępującym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT. • Wandetanib należy podawać doustnie w dawce 300 mg na dobę. 	brak

3.3. Rekomendacje i postępowanie kliniczne w leczeniu RRT w Polsce

Zgodnie z rekomendacjami **Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej** (PTOK) z 2013 roku, opartymi na rekomendacjach „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” (pod red. B. Jarzęb i wsp.) przygotowanych przez **Polską Grupę ds. Nowotworów Endokrynnych** oraz zatwierdzonych przez Komitet Naukowy Konferencji „Rak Tarczycy 2010” a aktualizowanych w 2016 roku, u chorych z nawrotem miejscowym i lokoregionalnym raka rdzeniastego tarczycy podstawą leczenia jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione. Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie (**inhibitorów kinaz tyrozynowych**) jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną miejscowo lub rozsianą chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST. Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu. Dwa leki mają rejestrację w ocenianym wskazaniu: **wandetanib i kabozantynib** [31, 51].

W raku rdzeniastym tarczycy nie ma wskazań do leczenia **jodem promieniotwórczym** ¹³¹I. W leczeniu raka rdzeniastego jest wskazane jedynie stosowanie substytucyjnych dawek **L-tyroksyny**. Z kolei **radioterapia z pól zewnętrznych** na obszar szyi i śródpiersia ma zastosowanie tylko po nieradykalnym wycięciu raka rdzeniastego tarczycy. Nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej. Zastosowanie radioterapii można rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się i nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych [31].

Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach [51].

Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w raku rdzeniastym tarczycy. Zastosowanie chemioterapii (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. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy [31, 51].

Nie udowodniono skuteczności **analogów somatostatyny** dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego tarczycy. **Terapia izotopowa** z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny [31, 51].

Dnia 29 kwietnia 2016 roku odbyło się spotkanie Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych z ekspertami EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Spotkanie tej grupy miało mieć miejsce w związku z zaproszeniem prof. Marka Dedecjusa, kierownika Kliniki Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Warszawie. Następnie Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych (PGNE) pod przewodnictwem prof. Barbary Jarząb (CO-I Gliwice) miała się zająć aktualizacją zaleceń dotyczących leczenia raka tarczycy u dzieci i raka rdzeniastego tarczycy [32].

W wyniku aktualizacji przeszukania wszystkich baz informacji medycznej, przeprowadzonego w dniu 12 marca 2018 r. odnaleziono **aktualizację rekomendacji dotyczących postępowania klinicznego w leczeniu RRT wydaną przez Polską Grupę ds. Nowotworów Endokrynnych (PGNE) i opublikowaną w dniu 6 lutego 2018 roku**. W odniesieniu do terapii nawrotu RRT treść zaleceń niewiele się zmieniła od tych przedstawionych powyżej. Uszczegółowiono część dotyczącą terapii celowanej, która znajduje zastosowanie u pacjentów spełniających kryteria progresji według RECIST 1.1. Nadmieniono również, że z uwagi na brak refundacji wandetanibu i kabozantynibu w Polsce zaleca się terapię w ramach badań klinicznych. Zalecana dobową dawką wandetanibu wynosi 300 mg, natomiast kabozantynibu 140 mg. [52]

Żaden z leków wskazanych w wytycznych klinicznych jako zarejestrowane i zalecane do stosowania w leczeniu RRT w ocenianym wskazaniu, **wandetanib oraz kabozantynib, nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce**. W przypadku kabozantynibu (Cometriq®) wniosek o objęcie refundacją Podmiot Odpowiedzialny złożył do Ministra Zdrowia w 2015 roku. W dniu 8 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości wydała Stanowisko, a Prezes AOTMiT wydał rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq®. **W obu dokumentach nie rekomendowano objęcia refundacją kabozantynibu w leczeniu RRT** (Tabela 12).

W rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczącej objęcia refundacją kabozantynibu wskazano, że podstawą leczenia RRT jest resekcja nowotworu. U osób z zaawansowanym nowotworem, u których wystąpiła manifestacja kliniczna stosuje się cytostatyki (doksorubicyna, dakarbazyna, cisplatyna, cyklofosfamid, bleomycyna, fluorouracylu, winkrystyna). W odróżnieniu do innych nowotworów tarczycy, leczenie jodem promieniotwórczym w przypadku raka rdzeniastego tarczycy nie jest zalecane. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych brak jest refundowanej technologii w omawianym wskazaniu. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniu odpowiadającemu kodowi ICD-10 C.73 (nowotwór złośliwy tarczycy), które stanowi populację szerszą

niż RRT, refundowane są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Dodatkowo możliwe jest zastosowanie analogów somatostatyny (oktreotydy i lanreotydy) oraz teleradioterapii [12].

Tabela 12. Rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące wandetanibu (Caprelsa®) i kabozantynibu (Cometriq®)

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Opinia nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletek i á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>	<p>Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Aktualnie we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym zakresie. W opisanej linii leczenia wytyczne rekomendują zastosowanie ocenianej technologii medycznej (vandetanibu) lub kabozantynibu, który jednakże nie mógłby być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej zgodnie z aktualnymi przepisami prawa.</p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące vandetanib z placebo. Wyniki analizy wskazują na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie technologii ocenianej.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że w badaniu nie wskazano dokładnie, jaki odsetek pacjentów stanowił i pacjenci z mutacją RET i przerzutami do wątroby, co nie pozwala na jednoznaczne odniesienie uzyskanych wyników do populacji określonej wnioskiem.</p> <p>Ocena skuteczności praktycznej, przeprowadzona na podstawie jednego retrospektywnego badania jednoramiennego, wykazała, że czas do progresji choroby wyniósł 16,1 mies.</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73).</p>	<p><u>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</u></p> <p>Rak tarczycy z przerzutami do wątroby jest bardzo ciężką chorobą o złym rokowaniu, ale można odpowiednim leczeniem uzyskać wielomiesięczne przeżycia bez progresji. Brak jest obecnie innego niż vandetanib dostępnego leku do stosowania w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, który zaliczany jest do chorób rzadkich.</p> <p><u>Skuteczność kliniczna i praktyczna</u></p> <p>Istnieją publikacje wskazujące na skuteczność vandetanibu we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu RCT obejmującym grupę 231 leczonych vandetanibem oraz 100 placebo (Wells, 2012) stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie vandetanibu w stosunku do grupy placebo (mediana PFS 30,5 mies. vs 19,3 mies. oraz HR = 0,46 (0,31-0,69), p<0,001). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie vandetanibu był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy placebo (45% vs 13%, 5,48 (2,99-10,79), p<0,001). Dotychczas nie wykazano znamiennego wpływu na przeżycie całkowite. W badaniu retrospektywnym jednoramiennym (Chougnat 2015) PFS wyniósł 16,1 mies., natomiast odpowiedź całkowita wystąpiła u 2% pacjentów, odpowiedź częściowa u 20% pacjentów, choroba stabilna u 55% pacjentów oraz choroba postępująca u 12% pacjentów. W obu badaniach nieznanym jest odsetek pacjentów z mutacją RET i jednoczesnym występowaniem przerzutów do wątroby. W omawianych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów i przeżycia całkowitego.</p> <p><u>Bezpieczeństwo stosowania</u></p> <p>Najczęściej występujące (min. 10%) zdarzenia niepożądane, co najmniej 3 stopnia, we włączonych badaniach to: biegunka, wysypka. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Caprelsa najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.</p> <p><u>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</u></p> <p>Lek posiada rejestrację i jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego. Wyrazem przewagi korzyści nad ryzykiem jest rekomendowanie stosowania leku przez kilka towarzystw naukowych.</p> <p><u>Konkurencyjność cenowa - Brak alternatywnego leczenia.</u></p> <p><u>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</u></p> <p>Koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca. Liczba osób, które mogą mieć wskazania do takiego leczenia jest niska.</p> <p><u>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u></p> <p>Zdaniem ekspertów brak jest w omawianym wskazaniu dostępnych terapii o udowodnionej skuteczności finansowanych ze środków publicznych. Zespoły ekspertów towarzystw naukowych zalecają w tym wskazaniu również kabozantynib, którego wniosek refundacyjny, został negatywnie rozpatrzony przez Prezesa AOTMiT, ze względu na brak odpowiednich dowodów skuteczności.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Pozytywne wyniki omawianych badań oraz publikacje niższej klasy, rekomendacje towarzystw naukowych i polskich ekspertów, stosunkowo niewielka liczba potencjalnych pacjentów korzystających z leku. Zdaniem ekspertów przedłuża okres życia o wysokiej jakości</p>

Numer i data wydania dokumentu	Rekomendacja/ Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Rekomendacja nr 51/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg +80 mg, 112 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.</p>	<p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady uważa, że dostępne dowody naukowe w niewystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej, aby objąć finansowaniem ze środków publicznych wnioskowaną technologię.</p> <p>Badanie, na podstawie którego wnioskodawca dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa terapii nie zostało dotychczas ukończone, a w konsekwencji nie przedstawiono ostatecznych wyników. Wskutek braku pełnych danych wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. Zgodnie z proponowanym programem lekowym, jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia jest stwierdzona mutacja RET M918T. Natomiast badanie było przeprowadzone na szerszej populacji, a dopiero analiza wcześniej zdefiniowanych podgrup pozwoliła na uzyskanie wyników w populacji pacjentów z mutacją.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na znaczną ilość wywołanych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, a co za tym idzie przerwanie leczenia czy też zmniejszenie dawki leku. Badanie nie przedstawiło w sposób wystarczający przewagi korzyści nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, stosowanie kabozantynibu w porównaniu z placebo w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy jest nieefektywne kosztowo. Dodatkowo założenia przedstawione przez wnioskodawcę (uwzględnienie nieistotnych statystycznie wyników dla przeżycia całkowitego oraz 80-letni horyzont czasowy) mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika, co w efekcie prowadzić może do zwiększenia współczynnika ICUR (dodatkowego pogorszenia efektywności kosztowej).</p> <p>Wyliczenia populacji przedstawione przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet oparte są o założenia, które możliwe, że nie odpowiadają aktualnym warunkom i są niedoszacowane. Ze względu na wysoki koszt terapii jednego pacjenta, niepewność w określeniu populacji naraża płatnika na nieprzewidziane wydatki.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Cometriq (kabozantynib), EAN: 5909991185732, w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), kod EAN: 5909991185732, w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”.</p>	<p>Brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną leku. Lek Cometriq (kabozantynib) został w marcu 2014 roku warunkowo dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej ze wskazaniem do leczenia osób dorosłych z rakiem rdzeniastym tarczycy w przypadkach gdy nie można go usunąć chirurgicznie, jest on zaawansowany, lub rozprzestrzenił się do innych części ciała. Podstawą dopuszczenia do obrotu były wyniki wciąż nieukończonego badania randomizowanego z kontrolą placebo z udziałem 330 pacjentów, w którym nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia, a jedynie wydłużenie czasu do postępu choroby (z 4 miesięcy do 11,2 miesiąca), statystycznie istotne tylko u chorych z mutacją RET. Stosowanie leku w zalecanej dawce dość często powodowało szereg efektów niepożądanych negatywnie rzutujących na jakość życia pacjentów, co jest szczególnie niekorzystne w leczeniu paliatywnym. Biorąc pod uwagę powyższe, a także istotne przekroczenie przez lek Cometriq ustawowego progu efektywności kosztowej, Rada nie rekomenduje finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>

Z powodu braku programu lekowego ukierunkowanego na leczenie RRT dla większości pacjentów w Polsce leczenie wandetanibem lub kabozantynibem nie jest dostępne. Terapia tymi lekami może być ewentualnie dostępna w ramach badań klinicznych (oba leki) lub procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (tylko w przypadku wandetanibu; ze względu na negatywną rekomendację AOTMiT z 2015 roku dla kabozantynibu, lek ten nie może być stosowany w ocenianym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) w sytuacji, gdy u ciężko chorego pacjenta wyczerpano już wszystkie możliwe i dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych (rozdział 3a *Ratunkowy dostęp do technologii lekowych w Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.*), albo leczenie może być finansowane ze środków własnych pacjenta lub zebranych w ramach akcji charytatywnych prowadzonych przez np. organizacje pozarządowe.

W związku z wnioskiem do MZ o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia wandetanibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej Rada Przejrzystości wydała 28 listopada 2017 roku pozytywną opinię dotyczącą wandetanibu (Opinia Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73)), uznając za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa® we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby. W opinii tej zaznaczono, że rak tarczycy z przerzutami do wątroby jest bardzo ciężką chorobą o złym rokowaniu, ale można odpowiednim leczeniem uzyskać wielomiesięczne przeżycia bez progresji. Brak jest obecnie innego niż wandetanib dostępnego leku do stosowania w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, który zaliczany jest do chorób rzadkich. Wskazano także, że zdaniem ekspertów brak jest w omawianym wskazaniu dostępnych terapii o udowodnionej skuteczności finansowanych ze środków publicznych. Zespoły ekspertów towarzystw naukowych zalecają w tym wskazaniu również kabozantynib, którego wniosek refundacyjny został negatywnie rozpatrzony przez Prezesa AOTMiT, ze względu na brak odpowiednich dowodów skuteczności (Tabela 12).

Również AOTMiT wydała pozytywną opinię w związku z rozpatrywanym w 2017 roku wnioskiem do MZ o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia wandetanibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Opinia nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej). W opinii tej wskazano, że alternatywną technologią medyczną dla leku Caprelsa® mógłby stanowić

preparat Cometriq® (kabozantynib). Lek ten jest wymieniany zarówno przez wytyczne, jak i ekspertów klinicznych. Jednak jego stosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych. Wskazano również, że wytyczne NCCN wymieniają także jako opcje terapeutyczne pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib) oraz dakarbazynę, jednak odnośnie wskazanych inhibitorów kinazy tyrozynowej należy zaznaczyć, że leki te nie są zarejestrowane w leczeniu RRT, natomiast w przypadku dakarbazyny polskie wytyczne wskazują, że klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w RRT. Dodatkowo ekspert kliniczny w swojej opinii wskazuje, że chemioterapia zarejestrowana do leczenia RRT nie jest obecnie rekomendowana z uwagi na brak skuteczności w tej grupie chorych (Tabela 12).

W tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14) przedstawiono dodatkowo opinie ekspertów klinicznych, do których z prośbą o wyrażenie opinii zwróciła się AOTMiT w trakcie oceny analiz HTA dla produktu leczniczego Cometriq®. Łącznie opinię uzyskano od 4 ekspertów. W AWA dla produktu leczniczego Cometriq® wskazano, że opinie eksperckie przekazane Agencji potwierdzają wnioski płynące z przeglądu wytycznych klinicznych – dodatkowo wskazano na możliwość zastosowania leczenia operacyjnego, jednak ze względu na kryterium włączenia do projektu programu lekowego, leczenie chirurgiczne nie może stanowić komparatora dla technologii ocenianej. Według ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, w chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym RRT. Stosowanie innych form terapii, tj.: radioterapii, chemioterapii i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny [13].

Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy (AWA dla Cometriq) [13]

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Ekspert 1: Prof. <u>Andrzej Lewiński</u> Konsultant Krajowy w Dziedzinie endokrynologii</p>	<p>W chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym RRT. Stosowanie innych form terapii, tj.: radioterapii, chemioterapii i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny, zmniejszający objawy choroby, np. radioterapia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, czy stosowanie analogów somatostatyny w przypadku wystąpienia objawów takich jak biegunka, czy napady zaczerwienienia.</p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i></p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i></p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i></p>	<p>Rekomenduję zastosowanie leczenia kabozantynibem chorych z nieoperacyjnym, postępującym rakiem rdzeniastym i potwierdzoną obecnością mutacji RET.</p>
<p>Ekspert 2</p>	<p>Brak aktywnego leczenia, chemioterapia nie jest rekomendowana. Czasem jest stosowana terapia izotopowa z zastosowaniem 131-I MIBG lub znakowanych analogów somatostatyny. Obydwa sposoby leczenia nie są rekomendowane ze względu na brak potwierdzonej skuteczności. Alternatywę stanowi wandetanib (Caprelsa), ale nie jest on refundowany ze środków publicznych.</p>	<p>Brak</p>	<p>Brak</p>	<p>Terapia celowana z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, których skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy, randomizowanych, kontrolowanych placebo (siła dowodów A): Ellsel R i in. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-46, oraz Wells SA Jr I in. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol.</p>	<p>1) Wells SA Jr I in., Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma, 2015 2) Tuttle RM i in., Thyroid carcinoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(12):1671-80 3) Schlumberger M i in., European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2012;1(1):5-14, 4) Jarząb B i in., Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. Endokrynol Pol. 2010 Sep-Oct;61(5):518-68 – Rekomendacje z 2010, kiedy jeszcze żaden TKI nie był zarejestrowany do leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Planowana aktualizacja listopad 2015. Jednak już wówczas rekomendowano</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Ekspert 3	W chwili obecnej w Polsce nie ma dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym RRT. Stosowane metody lecznicze: radioterapia, chemioterapia i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny zmniejszający objawy choroby. Aktywna obserwacja jest również stosowana szczególnie u pacjentów o niskiej dynamice progresji RRT.	Nie ma takiej technologii.	Aktywna obserwacja jest najtańszą metodą leczenia, ale dopuszczalną jedynie w wąskiej grupie RRT o małym potencjale złośliwości.	2012; 30(2):134-41. Nie ma jednej najbardziej skutecznej technologii medycznej skutecznej w leczeniu zaawansowanego RRT. Zwykle stosowana jest kompilacja technik cytoredukcyjnych, aby zahamować progresję RRT.	stosowanie TKI w ramach badań klinicznych. Według polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne (...) Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowej nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości, mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach. Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w RRT. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach RRT ma na ogół charakter paliatywny. Analogii somatostatyny nie są skuteczne dla stabilizacji wzrostu RRT. Źródło: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie, 2010.
Ekspert 4	Obecnie w Polsce stosowane jest leczenie pacjentów ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych [1]. Największy odsetek pacjentów z tym typem nowotworu tarczycy podlega przede wszystkim leczeniu operacyjnemu. Leczenie to osiąga wysoką skuteczność, gdy nowotwór zostaje wcześniej zdiagnozowany, ogranicza się do samego gruczołu tarczowego i ma stosunkowo niewielkie rozmiary (do 1 cm). U	Wnioskowana technologia medyczna nie jest w stanie zastąpić innej technologii w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy, ponieważ w Polsce nie istnieją, oprócz metod chirurgicznych i radioterapii z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego	Brak danych	Według wszystkich dostępnych danych literaturowych, najskuteczniejszą technologią w leczeniu rdzeniastego nowotworu gruczołu tarczowego jest leczenie chirurgiczne, polegające na radykalnej tyroidektomii. Zastosowanie tego leczenia zależy jednak od stadium w jakim został zdiagnozowany nowotwór (...).	Rekomendowane jest przede wszystkim leczenie chirurgiczne, następnie, w przypadku lokalnych przerzutów – radioaktywnym jodem. Dla pacjentów z nowotworem rozsianym, nieoperacyjnym, rekomendowane jest (NIESTETY) tylko leczenie paliatywne. „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie” red. Jarzab B, Sporny S, Lange D et al.; Endokrynologia Polska, 2010, 61, 5.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>pacjentów, u których nowotwór zostaje zdiagnozowany w późniejszej fazie rozwoju stosuje się tyroidektomię radykalną, a także resekcję węzłów chłonnych, zagrożonych przerzutami lub do których nastąpiły już przerzuty. Dodatkowo stosowana jest radioterapia z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego. Niestety brak szczegółowych danych uniemożliwia dokładne oszacowanie odsetka pacjentów, u których wymienione technologie mają zastosowanie.</p> <p>[1] Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. red. Jarzab B, Sporny S, Lange D et al.; Endokrynologia Polska, 2010, 61, 5.</p>	<p>oraz naświetleń paliatywnych, inne metody leczenia tego typu nowotworu.</p>			

Tabela 14. Opinie ekspertów dotyczące finansowania leku Cometriq w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” (AWA dla Cometriq) [13]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Ekspert 1: Prof. <u>Andrzej Lewiński</u> Konsultant Krajowy w Dziedzinie endokrynologii</p>	<p>Kabozantynib jest inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych, wśród których trzy najważniejsze kinazy to: RET, MET i VEGFR2. Enzymy te aktywują w komórkach nowotworowych procesy prowadzące do progresji guza w tym pobudzają podziały komórkowe i propagują angiogenezę. W wyniku zablokowania tych receptorów w komórkach nowotworowych ograniczeniu ulegają w/w procesy.</p> <p>U większości pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) przebieg choroby cechuje się większą agresywnością niż w przypadku zróżnicowanych raków tarczycy wywodzących się z komórek pęcherzykowych. Stanowi to przyczynę dużej ilości zgonów spowodowanych nowotworami tarczycy wśród chorych z RRT. W wyniku progresji tego raka często dochodzi do powstawania nieoperacyjnych przerzutów, co dotychczas wiązało się z zakończeniem prowadzenia aktywnej terapii przeciwnowotworowej. Badania kliniczne III fazy potwierdziły lecznicze działanie preparatu kabozantynib w dawce 140 mg na dobę u chorych z nieoperacyjnym RRT, wydłużając średni okres przeżycia bez progresji (PFS) z 4 do 11,2 miesiący. W oparciu o te dane Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) European Medicines Agency uznał, że korzyści płynące ze stosowania preparatu kabozantynib przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.</p>	<p>Brak</p>	<p>Podstawowym problemem ograniczającym możliwość podjęcia jednoznacznej decyzji o finansowaniu leczenia chorych z nieoperacyjnym RRT za pomocą preparatu kabozantynib, jest brak dowodów na uzyskanie realnego wydłużenia życia chorych poddanych terapii inhibitorami kinaz. Należy jednak podkreślić, że wydłużenie przeżycia u chorych z RRT – rakiem tarczycy charakteryzującym się relatywnie powolnym rozwojem – może być bardzo trudna do oszacowania.</p> <p>Jednak z uwagi na fakt, że opinia dotyczy programu lekowego ograniczonego do grupy pacjentów z RRT i pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji RET M918T, tj. grupy, w której wykazano związek pomiędzy wydłużonym okresem przeżycia bez progresji (PFS) a znaczną poprawą całkowitego przeżycia (OS) (HR=0,53, p=0,0179), uważam, że w/w technologia medyczna powinna być finansowana w ramach programu lekowego.</p>
<p>Ekspert 2</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metoda o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności klinicznej w randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo (siła dowodów A – najwyższa) 2. Nie ma alternatywnej chemioterapii ani refundowanej ze środków publicznych terapii innym inhibitorem kinaz tyrozynowych 3. Choroba sieroca, leczenie raka rdzeniastego tarczycy nie obciąży istotnie budżetu, tym bardziej, że program ogranicza ją do grupy chorych, u których stwierdzono mutację M918T. 	<p>Nie widzę powodów</p>	<p>W pełni popieram (...) zgodnie z wypowiedzią z pierwszej kolumny niniejszej wypowiedzi.</p>
<p>Ekspert 3</p>	<p>(...) U pacjentów z RRT jedynym skutecznym leczeniem jest radykalne leczenie chirurgiczne. W przypadkach, w których radykalne leczenie chirurgiczne nie jest możliwe podejmuje się próby paliatywnej radioterapii, chemioterapii, leczenia izotopowego i leczenia analogami somatostatyny. Kabozantynib należy do grupy związków chemicznych będących inhibitorami receptorów kinaz tyrozynowych, które aktywują w komórkach nowotworowych procesy proliferacji, migracji i angiogenezy, prowadząc do</p>	<p>Na podstawie dotychczasowych badań nie można odpowiedzieć, czy leczenie kabozantynibem wydłuża przeżycie. Odsetek odpowiedzi całkowitej wynosił 28%. Objawy uboczne były istotne: biegunka, ból brzucha, zmęczenie, nadciśnienie, zespół ręka-stopka, przetoki</p>	<p>Leczenie kabozantynibem zapewnia potencjalną kontrolę choroby i istotny wzrost PFS. Na podstawie dotychczasowych badań nie można odpowiedzieć, czy leczenie kabozantynibem wydłuża przeżycie – należy dodać, że możliwość precyzyjnego określenia wydłużenia przeżycia u chorych z RRT może być bardzo trudna do oszacowania, ze względu na jego relatywnie</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>progresji RRT. Ich inhibitory – IK – poprzez zablokowanie receptorów kinaz powinny hamować progresję nowotworu.</p> <p>Na podstawie ostatnio zakończonych badań klinicznych 3 fazy FDA i EMA zaaprobowały kabozantynib do leczenia pacjentów z zaawansowanym RRT. W I/II fazie badań z kabozantynibem, inhibitorem kinazy RET, C-MED i VEGF, 17 pacjentów wykazało częściową odpowiedź, którą potwierdzono u 10 z nich. Częściowa odpowiedź była obserwowana niezależnie od somatycznych mutacji RET i zarówno w leczeniu pierwszorazowych pacjentów jak i pacjentów uprzednio leczonych innym inhibitorem kinazy, co sugeruje brak krzyżowej oporności na różne IK. W randomizowanym prospektywnym badaniu 3 fazy 330 pacjentów (...) było leczonych kabozantynibem (140 mg dziennie) i porównywanych do grupy leczonej placebo. Średni PFS był istotnie większy w grupie badanej (...) Odsetek odpowiedzi całkowitej wynosił 28%.</p>	<p>żołądkowo-jelitowe. 16% pacjentów otrzymujących kabozantynib przerwało leczenie z powodu toksyczności, a 79% wymagało redukcji dawki z powodu objawów ubocznych.</p>	<p>powolny rozwój.</p> <p>Uważam, że kabozantynib powinien być stosowany w ramach programu lekowego leczenia RRT z potwierdzoną mutacją RET M918T. Argumenty przemawiające za powyższą opinią to brak skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów i wydłużenie PFS.</p>
Ekspert 4	<p>(...) Od niemal 20 lat trwają intensywne prace związane z zastosowaniem terapii celowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy. Wnioskowana technologia medyczna Cometriq (kabozantynib) we wskazaniu do leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest przykładem nowoczesnej technologii terapii celowanej, której zastosowanie może dać szansę pacjentom z zaawansowaną, przerzutową chorobą nowotworową tarczycy nie tylko na przedłużenie średniego czasu przeżycia, ale przede wszystkim na poprawę ich jakości życia (...) Aktywność kabozantynibu została udokumentowana w stosunku do mutacji MET, VEGFR2 i RET. Aktywacja tych receptorów została określona jako charakterystyczna w rozwoju i progresji rdzeniastego raka tarczycy (...)</p> <p>Zarówno wyniki badań klinicznych, jak i autoryzacja produktu leczniczego Cometriq przez FDA i EMA, jednoznacznie przemawiają za jak najszybszym dopuszczeniem tego leku w terapii celowanej rdzeniastego raka tarczycy na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i objęciem Cometriq finansowaniem ze środków publicznych.</p>	Brak	<p>Wnioskowana technologia medyczna Cometriq powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ciągu ostatnich lat nastąpił gwałtowny wzrost zachorowań na nowotwory tarczycy wśród polskich pacjentów, • do tej pory jedyną szansą dla polskich pacjentów ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, który uległ rozprzestrzenieniu i pozostaje nieoperacyjny jest radioterapia z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego oraz chemioterapia z wykorzystaniem doksorubicyny. W przypadku wystąpienia przerzutów, obie terapie okazują się być mało skuteczne, • w terapii rak tarczycy, w tym również w terapii rdzeniastego raka tarczycy brak dostępnych innych, nowoczesnych metod leczenia (...), • dla stosunkowo niewielkiej grupy docelowej, zastosowanie Cometriq stwarza szansę na poprawę jakości życia, jak i przede wszystkim – daje realne szanse na jego wydłużenie okresu przeżycia bez progresji choroby.

4. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji odnośnie do stosowania produktów leczniczych Caprelsa® oraz Cometriq®

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych/refundacyjnych dotyczących stosowania wandetanibu (Caprelsa®) i kabozantynibu (Cometriq®) wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium* (Szkocja),
- AWMSG - *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia),
- NCPE - *National Centre for Pharmacoeconomics* (Irlandia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja),
- CVZ - *College Voor Zorgverzekeringen* (Holandia),
- KCE – *Belgian Health Care Knowledge Centre* (Belgia),
- DEFACTUM – *Social & Health Services and Labour Market* (Dania),
- SBU - *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (Szwecja),
- LBI-HTA – *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment* (Austria),
- AHRQ - *Agency for Healthcare Research and Quality* (USA),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia),
- PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (Nowa Zelandia).

Wyszukiwanie na stronach internetowych wskazanych powyżej instytucji i organizacji przeprowadzono w dniu 22 grudnia 2018 r. (aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku), stosując następujące słowa kluczowe: *wandetanib, vandetanib, Caprelsa, cabozantinib, kabozantynib, Cometriq*.

W tabeli poniżej (Tabela 15) przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji oraz decyzji finansowych i refundacyjnych.

Spośród wybranych instytucji AOTMiT, SMC, AWMSG, NCPE, HAS, CVZ, AHRQ oraz CADTH oceniały wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu pacjentów z RRT. Instytucje te wydały w większości decyzje pozytywne dotyczące ocenianego leku, jednak warunkowe lub nie wydały decyzji w związku z brakiem pełnej analizy farmakoekonomicznej. W odnalezionych dokumentach podkreślano, że lek przynosi dodatkowy efekt zdrowotny u pacjentów z RRT, zmniejszając ryzyko progresji choroby, chociaż nie wpływa istotnie statystycznie na poprawę przeżycia całkowitego. Najczęstszym zastrzeżeniem wskazywanym w rekomendacjach były kwestie dotyczące braku efektywności kosztowej ocenianej interwencji. Tak jak wskazano już wcześniej, AOTMiT w grudniu 2017 roku wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa® we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W przypadku pozostałych instytucji wandetanib nie był do tej pory przedmiotem oceny lub, tak jak w przypadku NICE, trwają prace nad przygotowaniem ostatecznej rekomendacji. Publikację rekomendacji NICE zaplanowano wstępnie na grudzień 2017 r., jednak do tej pory brak rekomendacji.

W przypadku kabozantynibu (Cometriq®) rekomendacje finansowe są zbliżone do rekomendacji wydanych dla wandetanibu (SMC, NCPE, HAS). NICE wydała pozytywną rekomendację dla kabozantynibu. Dodatkowo, jak wskazano wcześniej (rozdział 3.3), produkt leczniczy Cometriq® w ocenianym w niniejszej analizie wskazaniu był przedmiotem oceny AOTMiT przeprowadzonej w 2015 roku i otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości.

Tabela 15. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania wandetanibu (Caprelsa®) i kabozantynibu (Cometriq®) w ocenianym wskazaniu

Agencja / instytucja	Caprelsa®		Cometriq®	
	Decyzja	Data wydania decyzji	Decyzja	Data wydania decyzji
<p>AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska) http://www.aotm.gov.pl/www/</p>	<p>Pozytywna opinia Rady Przejrzystości oraz pozytywna opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	XI/XII.2017	<p>Negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT (Tabela 12)</p>	VI.2015
<p>NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (Wielka Brytania) http://www.nice.org.uk</p>	<p>Proces oceny w toku; publikację rekomendacji zaplanowano wstępnie na dzień 13 XII 2017 r., następnie okres publikacji przesunięto, nie wskazując dokładnego terminu. W rekomendacji dla kabozantynibu wskazano, że efektywność kliniczna wandetanibu i kabozantynibu jest zbliżona [36]</p>	-	<p>Pozytywna rekomendacja NICE rekomenduje kabozantynib jako opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Wartości ICUR dla kabozantynibu w porównaniu z leczeniem objawowym i wandetanibem mieściły się w zakresie, który NICE uważa za efektywne kosztowo z perspektywy płatnika publicznego NHS (mniej niż £30,000 / zyskane QALY). Warunkiem jest dostarczenie leku z uzgodnionym rabatem w schemacie dostępnym dla pacjenta [36]</p>	II.2018
<p>SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) http://www.scottishmedicines.org.uk</p>	<p>Brak rekomendacji / negatywna rekomendacja (Podmiot Odpowiedzialny nie składał do tej pory wniosku do SMC w sprawie leku Caprelsa® w ocenianym wskazaniu z tego powodu rekomendacja jest negatywna [37])</p>	V.2012	<p>Negatywna rekomendacja (SMC nie rekomenduje stosowania leku Cometriq® u dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Uzasadnienie: w jednym badaniu III fazy wykazano poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem względem placebo, jednak brak istotnej statystycznie poprawy w tym zakresie w podgrupie pacjentów bez obecności mutacji RET. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnych dowodów dotyczących efektywności kosztowej oraz uzasadnienie relacji koszty-korzyści jest niezadowolające [45])</p>	II.2015

Agencja / instytucja	Caprelsa®		Cometriq®	
	Decyzja	Data wydania decyzji	Decyzja	Data wydania decyzji
AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group (Walia) http://www.awmsg.org	Negatywna rekomendacja - dorośli (AWMSG nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Caprelsa® stosowanego w ocenianym wskazaniu u dorosłych z powodu braku udowodnionej efektywności kosztowej [38])	IX.2014	Pozytywna rekomendacja (AWMSG rekomenduje stosowanie Cometriq® jako jednej z opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT. U osób z negatywnym lub nieznanym statusem RET należy każdorazowo podjąć indywidualną decyzję odnośnie do rozpoczęcia terapii, biorąc pod uwagę możliwość osiągnięcia mniejszych korzyści z terapii u tych osób. Obecnie powyższe rekomendacje zostały zastąpione przez rekomendacje NICE opublikowane w lutym 2018 [46])	XII.2014
	Brak rekomendacji - dzieci (Podmiot Odpowiedzialny nie składał do tej pory wniosku do AWMSG w sprawie leku Caprelsa® stosowanego w ocenianym wskazaniu u dzieci [39])	VII.2017		
NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia) http://www.ncpe.ie	Brak rekomendacji (NCPE rekomenduje przygotowanie raportu HTA, ponieważ bez niego nie jest możliwa ocena efektywności kosztowej leku [40])	VII.2013	Brak rekomendacji (NCPE rekomenduje przygotowanie raportu HTA, ponieważ bez niego nie jest możliwa ocena efektywności kosztowej leku [47])	VIII.2014
HAS - Haute Autorite de Sante (Francja) http://www.has-sante.fr	Pozytywna rekomendacja (HAS podkreślił, że chciałby otrzymać ocenę produktu, gdy dostępne będą wyniki badań wymagane w ramach warunkowego dopuszczenia do obrotu, których celem jest ocena skuteczności leku w zależności od statusu dotyczącego mutacji RET [41])	VI.2012	Pozytywna rekomendacja (rekomendacja dla leku do stosowania u dorosłych w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego; z refundacją 100% [48])	XII.2014
CVZ - College Voor Zorgverzekeringen (Holandia) http://www.zorginstituutnederland.nl	Pozytywna rekomendacja (stosowanie wandetanibu w porównaniu do braku leczenia przynosi dodatkowe efekty zdrowotne; lek kwalifikuje się na listę 1B, co wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika o 2-3 mln euro rocznie [42])	XI.2012	-	-
KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre (Belgia) http://kce.fgov.be/	-	-	-	-
DEFACTUM – Social & Health Services and Labour Market (Dania) http://www.defactum.net/	-	-	-	-

Agencja / instytucja	Caprelsa®		Cometriq®	
	Decyzja	Data wydania decyzji	Decyzja	Data wydania decyzji
SBU - Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (Szwecja) http://www.sbu.se/	-	-	-	-
LBI-HTA – Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (Austria) http://hta.lbg.ac.at	-	-	-	-
AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality (USA) https://www.ahrq.gov/	Agencja powołuje się na opinie ekspertów, którzy zwracają uwagę na brak skutecznego leczenia w opisywanym wskazaniu przed zatwierdzeniem wandeetanibu. Wielu ekspertów zwróciło również uwagę na małą liczbę pacjentów z rozpoznaniem RRT, którzy mogą być leczeni wandeetanibem i wskazano, że leczenie tego stanu ocenianym lekiem będzie mieć mały wpływ na system opieki zdrowotnej jako całości [43]	I.2012	-	-
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada) http://www.cadth.ca	Pozytywna rekomendacja warunkowa (pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania leku u chorych z RRT przy założeniu obniżenia ceny leku w celu poprawy współczynnika efektywności-kosztów do poziomu akceptowalnego progu opłacalności kosztowej, ponieważ przy wnioskowanej cenie leku interwencja ta nie jest efektywna kosztowo [44])	III.2017	-	-
PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia) http://www.pbs.gov.au/pbs/home	-	-	-	-
PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia) https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/	-	-	-	-

5. Oceniana interwencja i możliwe komparatory

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r., w terapii raka tarczycy (rozpoznanie C.73 zgodnie z klasyfikacją ICD-10) finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) następujące leki: karboplatyna (*carboplatinum*), cisplatyna (*cisplatinum*), cyklofosfamid (*cyklophosphamidum*), dakarbazyna (*dacarbazineum*), doksorubicyna (*doxorubicinum*), etopozyd (*etoposidum*), ifosfamid (*ifosfamidum*), winblastyna (*vinblastinum*), winkrystyna (*vincristinum*) oraz winorelbina (*vinorelbium*) [14]. Jak wskazano w rozdziale 3, a także jak podkreślano w AWA dla produktu leczniczego Cometriq®, odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają chemioterapię jako metodę o niskiej skuteczności lub jako metodę o braku udokumentowanych naukowo wskazań do jej stosowania w raku rdzeniastym tarczycy, zatem leki te nie stanowią odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji.

Wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®) jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy [15]. Jediną aktywną technologią opcjonalną dla produktu Caprelsa® jest obecnie kabozantynib (produkt leczniczy Cometriq®), który wskazany jest w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [17].

Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor kinaz tyrozynowych. Brak programu lekowego ukierunkowanego na leczenie pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Wandetanib (Caprelsa®) oraz kabozantynib (Cometriq®) to jedyne leki zarejestrowane i dopuszczone do stosowania w ocenianym wskazaniu, jednak żaden z tych produktów leczniczych nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, z wyjątkiem wandetanibu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brak leczenia (placebo) jest dlatego obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) w Polsce i będzie stanowił komparator dla produktu leczniczego Caprelsa® w analizach HTA. Kabozantynib nie odzwierciedla praktyki klinicznej finansowanej ze środków publicznych w Polsce, jednak został wybrany jako dodatkowy komparator w analizach HTA ze względu na to, że jest jedyną aktywną technologią opcjonalną dla wandetanibu.

Poniżej w tabelach (Tabela 16, Tabela 17) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące wandetanibu (Caprelsa®) oraz kabozantynibu (Cometriq®), a także proponowany zakres programu lekowego (Tabela 18).

Tabela 16. Zestawienie dostępnych w Polsce produktów leczniczych zawierających vandetanib i kabozantynib, które mogą być stosowane w leczeniu RRT [19]

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania / Kat. dost.	Podmiot odpowiedzialny /Wytwórca	Kod EAN
Caprelsa	Vandetanibum	tabletki powlekane	100 mg	30 tabl. / Rpz	AstraZeneca AB	5909990935437
			300 mg			5909990935444
Cometriq	Kabozantynibum	kapsułki twarde	20 mg	21 kaps. / Rpz	Ipsen Pharma	5909991185688
				84 kaps. / Rpz		5909991185695
			20 mg; 80 mg	14 kaps. / Rpz		5909991185701
				28 kaps. / Rpz		5909991185718
				56 kaps. / Rpz		5909991185725
				112 kaps. / Rpz		5909991185732

Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa® oraz Cometriq® [15, 16, 17, 18]

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)	kabozantynib (Cometriq®)
Nazwa produktu leczniczego	Caprelsa 100 mg tabletki powlekane Caprelsa 300 mg tabletki powlekane	COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Caprelsa 100 mg tabletki</u> Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg wandetanibu. <u>Caprelsa 300 mg tabletki</u> Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg wandetanibu.	Jedna kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.
Postać farmaceutyczna	<u>Caprelsa 100 mg tabletki</u> Tabletka Caprelsa 100 mg jest okrągła, dwuwypukła, biała z wytłoczeniem "Z100" na jednej stronie. <u>Caprelsa 300 mg tabletki</u> Tabletka Caprelsa 300 mg jest owalna, dwuwypukła, biała z wytłoczeniem "Z300" na jednej stronie.	Kapsułka twarda. Szare kapsułki twarde z napisem „XL184 20mg” w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli. Pomarańczowe kapsułki twarde z napisem „XL184 80mg” w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.
Wskazania do stosowania	Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> - MTC). Produkt Caprelsa jest wskazany u dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych. U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta.	Lek COMETRIQ jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W przypadku pacjentów, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszych korzyści.
Dawkowanie i sposób podawania	Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy oraz w prowadzeniu terapii z zastosowaniem leków przeciwnowotworowych, a także doświadczony w interpretacji elektrokardiogramu (zapisu EKG). Dozwolone jest wyłącznie przepisanie ilości leku wystarczającej na jeden cykl leczenia. W celu zapewnienia pacjentowi kolejnej porcji leku konieczne jest wystawienie nowej recepty. Jeśli dawka zostanie pominięta, należy ją przyjąć, kiedy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy	Leczenie lekiem COMETRIQ powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka leku COMETRIQ wynosi 140 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 80 mg w kolorze pomarańczowym i trzech kapsułek 20 mg w kolorze szarym. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg. Należy się spodziewać, że większość pacjentów leczonych lekiem COMETRIQ

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)	kabozantynib (Cometriq®)												
	<p>przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Pacjenci stosujący produkt Caprelsa muszą otrzymać „Kartę ostrzegawczą dla pacjenta” oraz muszą być poinformowani o możliwych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu Caprelsa.</p> <p><u>Dawkowanie u dorosłych pacjentów w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy</u> Zalecana dawka to jedna tabletką 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy</u> Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest wnikliwa ocena odstępu QTc w zapisie EKG. W przypadku zdarzenia 3. stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE) lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie wandetanibu, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce. Jeżeli to konieczne, dobową dawkę 300 mg może zostać zmniejszona do 200 mg (2 tabletki po 100 mg) lub do 100 mg. Stan pacjenta musi być odpowiednio kontrolowany. Ze względu na 19-dniowy okres półtrwania leku, działania niepożądane, w tym wydłużony odstęp QTc, mogą nie ustępować w krótkim czasie.</p> <p><u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy</u> Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy prowadzić na podstawie wskaźnika powierzchni ciała wyrażonego w mg/m² (pc.). Dzieci i młodzież leczone produktem leczniczym Caprelsa oraz ich opiekunowie muszą otrzymać szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, należy ich poinformować o prawidłowym dawkowaniu podczas pierwszego zlecenia przyjmowania leku oraz podczas każdej kolejnej zmiany dawkowania. Rekomendowany schemat dawkowania i modyfikacje dawki zaprezentowano w tabeli poniżej.</p> <p><u>Nomogram dawkowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy</u></p> <table border="1" data-bbox="405 1190 1267 1401"> <thead> <tr> <th>pc. (m²)</th> <th>Dawka początkowa (mg)^a</th> <th>Zwiększenie dawki (mg)^b gdy dawka początkowa dobrze tolerowana po 8 tygodniach leczenia</th> <th>Redukcja dawki (mg)^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,7 - <0,9</td> <td>100 co drugi dzień</td> <td>100 na dobę</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>0,9 -</td> <td>100 na dobę</td> <td>Schemat 7 dniowy: 100-</td> <td>100 co drugi dzień</td> </tr> </tbody> </table>	pc. (m ²)	Dawka początkowa (mg) ^a	Zwiększenie dawki (mg) ^b gdy dawka początkowa dobrze tolerowana po 8 tygodniach leczenia	Redukcja dawki (mg) ^c	0,7 - <0,9	100 co drugi dzień	100 na dobę	-	0,9 -	100 na dobę	Schemat 7 dniowy: 100-	100 co drugi dzień	<p>będzie wymagała jednej lub więcej korekt dawki (redukcji i/lub przerwania stosowania) z uwagi na toksyczność. Z tego względu w trakcie pierwszych ośmiu tygodni terapii pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.</p> <p>Działania podejmowane w przypadku podejrzanego działania niepożądanego mogą wymagać czasowego przerwania i/lub redukcji dawki leku COMETRIQ. Kiedy konieczna jest redukcja dawki, zaleca się obniżyć ją do 100 mg na dobę, przyjmowanych w postaci jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg i jednej szarej kapsułki 20 mg, a następnie do 60 mg na dobę, przyjmowanych w postaci trzech szarych kapsułek 20 mg.</p> <p>Przerwanie dawkowania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższej wg. Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta.</p> <p>Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta.</p> <p>Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie dokonywać oceny stanu pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić czy zmiana dawki jest uzasadniona. Zdarzenia o wczesnym początku obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (PPES) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha lub ust, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).</p> <p>Wystąpienie ciężkich reakcji niepożądanych (takich jak przetoka układu pokarmowego) może zależeć od dawki skumulowanej, zatem do zdarzeń takich dojść może w późniejszej fazie leczenia.</p> <p>Jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.</p> <p><u>Skojarzone produkty lecznicze</u></p> <p>Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP4A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4.</p> <p>Należy rozważyć wybór alternatywnego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie wykazuje żadnego lub ma minimalny potencjał indukowania lub hamowania CYP3A4.</p>
pc. (m ²)	Dawka początkowa (mg) ^a	Zwiększenie dawki (mg) ^b gdy dawka początkowa dobrze tolerowana po 8 tygodniach leczenia	Redukcja dawki (mg) ^c											
0,7 - <0,9	100 co drugi dzień	100 na dobę	-											
0,9 -	100 na dobę	Schemat 7 dniowy: 100-	100 co drugi dzień											

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)				kabozantynib (Cometriq®)
	<1,2		200-100-200-100-200-100		<p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie zaleca się określonej korekty dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Niemniej, u osób w wieku 75 lat i starszych zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Rasa</u></p> <p>Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p><u>Zaburzenie czynności wątroby</u></p> <p>Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 60 mg raz na dobę. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych i korygować dawkę leku lub czasowo wstrzymać jego podawanie. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności serca</u></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku <18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Kapsułki należy połykać w całości, nie otwierając ich. Pacjentów należy poinstruować, aby nie spożywali niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu leku COMETRIQ.</p>
	1,2 - <1,6	Schemat 7 dniowy: 100-200-100-200-100-200-100	200 na dobę	100 na dobę	
	≥1,6	200 na dobę	300 na dobę	Schemat 7 dniowy: 100-200-100-200-100-200-100	
	<p>^a Dawka początkowa to dawka, od której powinno się rozpocząć leczenie.</p> <p>^b W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży nie stosowano wandetanibu w dawkach większych niż 150 mg/m² pc.</p> <p>^c Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki, powinni przerwać stosowanie wandetanibu na przynajmniej tydzień. Można wznowić dawkowanie w zmniejszonej dawce od momentu całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowanie u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zdarzenia 3. stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE) lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie wandetanibu, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce. Pacjenci przyjmujący dawkę początkową (^a w tabeli powyżej), powinni wznowić leczenie w zmniejszonej dawce (^c w tabeli powyżej). Pacjenci przyjmujący zwiększoną dawkę (^b w tabeli powyżej), powinni wznowić leczenie w dawce początkowej (^a w tabeli powyżej). W przypadku zdarzenia 3. stopnia w skali CTCAE lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Caprelsa, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce (^c w tabeli powyżej). W przypadku zdarzenia 3. stopnia w skali CTCAE lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy zaprzestać stosowania wandetanibu. <p>Stan pacjenta musi być odpowiednio kontrolowany. Ze względu na 19-dniowy okres półtrwania leku, działania niepożądane, w tym wydłużony odstęp QTc, mogą nie ustępować w krótkim czasie.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Wandetanib można podawać do momentu progresji choroby lub do momentu gdy</p>				

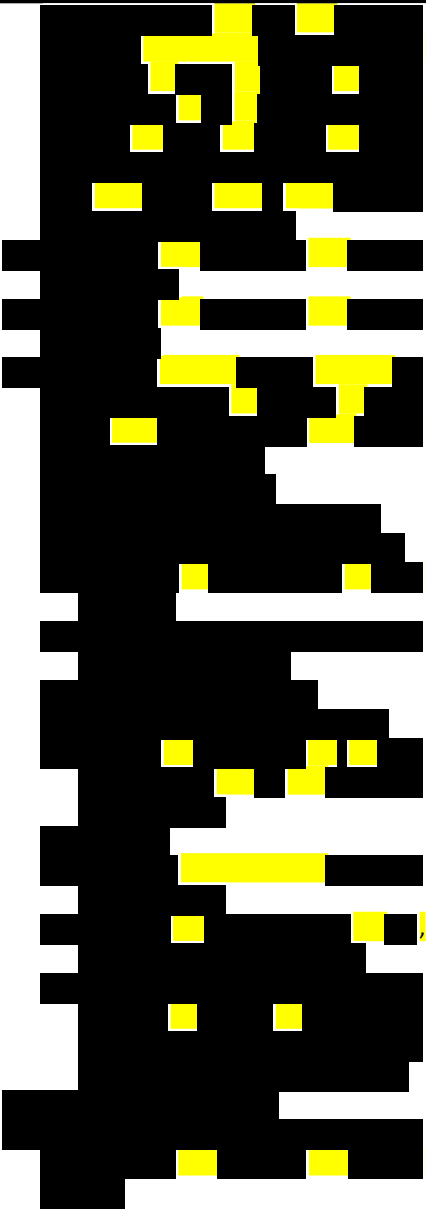
Cecha	wandetanib (Caprelsa®)	kabozantynib (Cometriq®)
	<p>korzyści z kontynuacji leczenia nie przewyższają już jej ryzyka, tym samym należy wziąć pod uwagę nasilenie działań niepożądanych w odniesieniu do stopnia klinicznej stabilizacji guza.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie należy podawać produktu leczniczego Caprelsa dzieciom w wieku poniżej 5 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Caprelsa u dzieci w wieku poniżej 5 lat nie były oceniane. Nie ma dostępnych danych. Nie ma doświadczenia w leczeniu dzieci, w wieku poniżej 9 lat z dziedzicznym rakiem rdzeniastym tarczycy. Pacjenci w wieku 5-18 lat powinni przyjmować dawkę według nomogramu w tabeli powyżej. Wandetanib w dawce większej niż 150 mg/m² pc. nie był stosowany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki początkowej nie jest konieczna. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania wandetanibu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat z rdzeniastym rakiem tarczycy.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy</i> Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u ochotników z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazało, że ekspozycja na wandetanib po podaniu pojedynczej dawki wzrasta 1,5-krotnie, 1,6-krotnie oraz 2-krotnie odpowiednio u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek na początku badania. Z danych klinicznych wynika, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zmiana początkowej dawki leku nie jest wymagana. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dawki 300 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek: u pięciu spośród sześciu pacjentów dawka musiała zostać zmniejszona do 200 mg. Dawka początkowa może zostać zmniejszona do 200 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże bezpieczeństwo i skuteczność dawki 200 mg nie zostały określone. Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek u dzieci i młodzieży z rdzeniastym rakiem tarczycy</i> Brak doświadczenia w stosowaniu wandetanibu u dzieci i młodzieży z rdzeniastym rakiem tarczycy. Na podstawie dostępnych danych dotyczących dorosłych pacjentów z</p>	

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)	kabozantynib (Cometriq®)
	<p>zaburzeniami czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana początkowej dawki leku nie jest zalecana u dzieci i młodzieży z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. • Zmniejszona dawka, jak określono w tabeli powyżej, może być stosowana u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Wymagana jest indywidualna kontrola lekarza, szczególnie u dzieci i młodzieży z niskim wskaźnikiem powierzchni ciała (pc.). • Wandetanib nie jest zalecany u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i> Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy referencyjnej (ang. <i>Upper Limit of Reference Range</i> - ULRR), to kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby Gilberta oraz stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej przekraczających 2,5-krotnie górną granicę normy referencyjnej, lub przekraczających 5-krotnie górną granicę normy referencyjnej jeśli zostaną uznane przez lekarza za związane z przerzutami do wątroby), ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p>Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych wśród ochotników wskazują, że zmiana dawki początkowej nie jest wymagana u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Sposób podawania</u> W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletkę zawierającą wandetanib można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę wrzucić do wody, nie kruszyć, mieszać do rozpuszczenia (około 10 minut) a uzyskaną mieszaninę natychmiast wypić. Jakiegokolwiek pozostałości w szklance należy wymieszać z połową szklanki wody i wypić. Płyn może być również podawany poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny.</p>	
Właściwości farmakodynamiczne	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej kod ATC: L01XE12</p> <p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR (ang. <i>kinase insert</i></p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej kod ATC: L01XE26</p> <p><u>Mechanizm działania</u> Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz</p>

Cecha	wandetanib (Caprelsa®)	kabozantynib (Cometriq®)
	<p><i>domain containing receptor</i>), receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinazy tyrozynowych RET (ang. <i>rearranged during transfection</i>). Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna.</p> <p>Wandetanib hamuje stymulowaną przez VEGF migrację, namnażanie i przeżycie komórek śródbłonna oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych w modelach angiogenezy <i>in vitro</i>. Dodatkowo wandetanib hamuje stymulowane przez czynnik wzrostu naskórka (EGF) kinazy tyrozynowe receptora EGF w komórkach guza i komórkach śródbłonna. Wandetanib hamuje zależne od EGFR namnażanie komórek i przeżycie komórek <i>in vitro</i>. Wandetanib hamuje także RET typu „dzikiego” oraz większość zmutowanych, aktywowanych form RET i znacznie hamuje namnażanie linii komórkowych raka rdzeniastego tarczycy (RRT) <i>in vitro</i>.</p> <p>Wandetanib stosowany <i>in vivo</i> powodował ograniczenie angiogenezy wywoływanej przez komórki guza, zmniejszał przepuszczalność naczyń guza oraz gęstość mikronaczyń guza oraz hamował wzrost guza w różnych modelach guza ludzkiego ksenoprzeszczepu u myszy pozbawionych grasicy. Wandetanib hamował także wzrost guzów ksenoprzeszczepów RRT <i>in vivo</i>.</p> <p>Dokładny mechanizm działania wandetanibu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT nie jest znany.</p>	<p>tyrozynowych (RTK) , których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib był badany pod kątem działania hamującego względem szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Kabozantynib wykazał dawkozależną inhibicję wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamował przerzuty w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworowych.</p> <p>Skuteczność stosowania kabozantynibu obserwowano u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy z RET typu „dzikiego” lub zmutowanym.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Holandia	Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja
Data wydania i numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE)	EU/1/11/749/001 EU/1/11/749/002 Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 lutego 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2017 r.	EU/1/13/890/001, EU/1/13/890/002 EU/1/13/890/003, EU/1/13/890/004 EU/1/13/890/005, EU/1/13/890/006 Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 marca 2014 r.
Data dopuszczenia przez FDA (USA)	6 kwiecień 2011 r.	29 listopad 2012 r.

Tabela 18. Program lekowy:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		

6. Wstępna analiza kliniczna

Celem wstępnej analizy klinicznej było zidentyfikowanie i wstępna ocena dostępnych dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności dla ocenianej interwencji i komparatorów w analizowanym wskazaniu do stosowania.

Na podstawie wstępnego przeszukania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio wandetanib z kabozantynibem. Zidentyfikowano natomiast 1 randomizowane badanie kliniczne (ZETA) dla porównania wandetanibu z placebo, które przeprowadzono na 331 pacjentach (231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 100 pacjentów w grupie placebo) z mierzalnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nieoperacyjnym RRT [49], a także 1 randomizowane badanie kliniczne (EXAM) dla porównania kabozantynibu z placebo, które przeprowadzono na 330 pacjentach (219 pacjentów w grupie kabozantynibu oraz 111 pacjentów w grupie placebo) z mierzalnym lub niemierzalnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nieoperacyjnym RRT [50]. W obu pracach wykazano, że leki, wandetanib i kabozantynib, w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) istotnie statystycznie poprawiają wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie wolne od progresji choroby.

7. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

Pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z obecną mutacją w genie RET.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Caprelsa®.

7.2. Interwencja

Wandetanib (Caprelsa®) w dawce 300 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

7.3. Komparatory

Komparatorami dla ocenianej interwencji w analizach HTA będą:

- brak leczenia (placebo),
- kabozantynib (Cometriq®) w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego)

7.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- obiektywna odpowiedź na leczenie,
- biochemiczna odpowiedź na leczenie,
- kontrola choroby,
- długość trwania odpowiedzi na leczenie,
- nasilenie bólu,
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- zdarzenia niepożądane / działania niepożądane, w tym ciężkie i poważne przypadki,
- utrata z badania,

- przerwanie terapii,
- a także inne istotne klinicznie punkty końcowe, które zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

7.5. Metodyka doniesień naukowych

W analizie klinicznej uwzględnione zostaną:

- randomizowane badania kliniczne dla wandetanibu oraz kabozantynibu (niezależnie od zastosowanego komparatora / grupy kontrolnej),
- badania nierandomizowane (zarówno eksperymentalne, jak również obserwacyjne, w tym rejestry i serie przypadków) oceniające efektywność wandetanibu,
- raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy.

Przeprowadzony zostanie również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji i komparatorów oraz przegląd doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia ocenianych w analizie.

8. Zakres planowanych analiz oceny technologii medycznej

Wszystkie analizy oceny technologii medycznej zostaną przeprowadzone zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [20], a także zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [21].

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie opracowana na podstawie doniesień naukowych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy informacji medycznej takie jak: Medline, Embase oraz The Cochrane Library, a także m.in. rejestry badań klinicznych.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu (VAN) względem braku leczenia (placebo) u pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy oraz porównanie wandetanibu z kabozantynibem w tym wskazaniu. Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie pośrednie porównanie tych leków.

W ramach przeglądu systematycznego będą poszukiwane zarówno badania oceniające efektywność eksperymentalną (*efficacy*), jak i efektywność praktyczną (*effectiveness*) ocenianej interwencji. Przeprowadzona zostanie również poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa.

Wyniki analizy klinicznej zostaną uwzględnione następnie w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

8.2. Analiza ekonomiczna

W ramach analizy ekonomicznej porównane zostaną koszty i wyniki zdrowotne ocenianej technologii medycznej, wandetanibu (Caprelsa®), względem kosztów i wyników zdrowotnych komparatorów – braku leczenia oraz kabozantynibu (Cometriq®). Wykorzystany zostanie istniejący już model ekonomiczny dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny, który zostanie przystosowany do warunków polskich.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców). Ze względu na to, że wyniki

zdrowotne i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, analiza zostanie przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym, co będzie wymagało ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich trwania. Uwzględnione zostaną koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania analizowanych technologii w codziennej praktyce klinicznej, uwzględniając proponowane warunki finansowania ocenianej interwencji w ramach programu lekowego „Leczenia postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.

W analizie ekonomicznej zostaną uwzględnione wyniki analizy efektywności klinicznej (analizy klinicznej). Dla porównania, dla którego w ramach analizy klinicznej wykazane zostaną istotne statystycznie różnice w efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna będzie miała charakter analizy kosztów-użyteczności, natomiast w sytuacji niewykazania istotnych różnic pomiędzy interwencją a komparatorem przeprowadzona zostanie analiza minimalizacji kosztów. Wynikiem analizy użyteczności kosztów będzie inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR), a wnioskowanie o opłacalności analizowanej technologii będzie oparte o aktualnie obowiązujący próg opłacalności.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce będzie możliwie wszechstronnie oceniać konsekwencje decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych i stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)” ocenianej interwencji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy łącznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum 2 lata. Liczebność populacji docelowej oraz zużycie zasobów określone zostaną zgodnie z projektem programu lekowego, uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu. W ramach analizy przedstawione zostaną dwa scenariusze: scenariusz istniejący, który uwzględnił będzie wydatki całkowite ponoszone na interwencje obecnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji oraz scenariusz nowy dotyczący sytuacji po wprowadzeniu na listę leków refundowanych analizowanej technologii. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie

zostaną wygenerowane poprzez finansowanie wandetanibu ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

Przedstawione będą również aspekty etyczne, społeczne, prawne oraz wpływ na organizację udzielania świadczeń wynikające z pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wandetanibu w ramach programu lekowego „Leczenia postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu”.

9. Bibliografia

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 20.01.2018]
2. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 Tom I. Wydanie 2008. Rewizja dziesiąta. WHO. CSIOZ - <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 16.01.2018]
3. ICD-10 version:2010 - WHO - <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> [dostęp: 16.01.2018]
4. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
5. Accardo G, Conzo G, Esposito D et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International Journal of Surgery* 41 (2017) S2eS6
6. Skala ECOG / Zubrod-WHO. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii. Załącznik 7 - <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-682016dgl,6510.html> [dostęp: 20.01.2018]
7. Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2014, vol 64, nr 4, 331-335.
8. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2013 Jul-Aug;19(4):703-11.
9. Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: a systematic review. *Drugs.* 2012 Jan 1;72(1):67-85.
10. Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012 Jul 15;18(14):3722-30.
11. van Veelen W, de Groot JW, Acton DS, Hofstra RM, Höppener JW, et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med.* 2009 Jul;266(1):126-40.
12. AOTMiT - Rekomendacja nr 51/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg +80 mg, 112 kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”
13. AOTMiT - Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73). AOTMiT-OT-4351-14/2015. Warszawa, 29 maj 2015 r.
14. MZ. Lista leków refundowanych - Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. - <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> [dostęp: 2.03.2018]
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa® – http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Caprelsa_100mg_300mg_ChPL_12_2016.pdf [dostęp: 10.01.2018]
16. FDA. Vandetanib. Drug Approval Package - https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022405Orig1s000TOC.cfm [dostęp: 10.01.2018]
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq® - http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf [dostęp: 10.01.2018]
18. FDA. Cabozantinib. Drug Approval Package - https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203756Orig1s000TOC.cfm [dostęp: 10.01.2018]
19. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r. - <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych> [dostęp: 11.01.2018]
20. 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 (Dz.U. 2012 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp: 15.01.2018]
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

22. International Agency for Research on Cancer. WHO. GLOBOCAN 2012 - http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [dostęp: 2.02.2018]
23. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 03.02.2018]
24. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.
25. Trigo JM, Capdevila J, Grande E, Grau J, Lianes P. Spanish Society for Medical Oncology. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. *Clin Transl Oncol*. 2014 Dec;16(12):1035-42.
26. AHS. Alberta Health Services. Targeted therapy for locally advanced unresectable for metastatic medullary thyroid carcinoma. Clinical practice guideline endo-002. Version 1. November 2012.
27. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012. <http://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations> [dostęp: 20.02.2018]
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma. Version 2.2017- May 17, 2017. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp: 22.01.2018]
29. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5-14.
30. Grande E, Santamaria Sandi J, Capdevila J, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Clin Transl Oncol* 2016;18(8):769-75.
31. Herman K, Jarzab M. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Nowotwory tarczycy; str. 389-401 w: Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom I. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. - http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20układu%20wewnatrwydzielniczego.pdf [dostęp: 20.02.2018]
32. Medexpress.pl. Powstaną nowe zalecenia dotyczące leczenia raka tarczycy u dzieci i raka rdzeniastego tarczycy. 2016-04-27 - <http://www.medexpress.pl/powstana-nowe-zalecenia-dotyczace-leczenia-raka-tarczycy-u-dzieci-i-raka-rdzeniastego-tarczycy/63845> [dostęp: 14.01.2018]
33. Piwońska-Solska B. Rak tarczycy. *Medycyna Praktyczna* 2013 - <https://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/80768,rak-tarczycy> [dostęp: 15.01.2018]
34. Salama JK, Golden DW, Yom SS, et al. ACR Appropriateness Criteria® thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2014 Jun;50(6):577-86.
35. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
36. NICE. Cabozantinib for treating medullary thyroid cancer [ID56] - <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10082/documents> [dostęp: 20.02.2018]
37. SMC - Statement of Advice. Vandetanib (Caprelsa®) 100 mg / 300mg film coated tablets – http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vandetanib_Caprelsa_NON_SUBMISSION_FINAL_May_2012_f_or_website.pdf [dostęp: 20.02.2018]
38. AWMSG. Vandetanib (Caprelsa®) Reference No. 427 – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/427> [dostęp: 20.02.2018]
39. AWMSG. vandetanib (Caprelsa®) Reference No. 3349 - <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3349> [dostęp: 20.02.2018]
40. NCPE. Vandetanib (Caprelsa®) – <http://www.ncpe.ie/drugs/vandetanib-caprelsa/> [dostęp: 20.02.2018]
41. HAS. Caprelsa - https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277925/fr/caprelsa [dostęp: 20.02.2018]
42. CVZ. Vandetanib (Caprelsa®) bij gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom – <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2012/11/01/vandetanib-caprelsa-bij-gemetastaseerd-medullair-schildklier-carcinoom> [dostęp: 20.02.2018]
43. AHRQ. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Potential High Impact Interventions Report - https://ahrq-ehc-application.s3.amazonaws.com/media/files/cancer_hi_impact.pdf [dostęp: 20.02.2018]

44. CADTH. Vandetanib - https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_vandetanib_caprelsa_mtc_fn_rec.pdf [dostęp: 20.02.2018]
45. SMC - Statement of Advice. Cabozantinib 20mg and 80mg hard capsules (Cometriq®) – http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cabozantinib_Cometriq_FINAL_February_2015_for_website.pdf [dostęp: 20.02.2018]
46. AWMSG. Cabozantinib (Cometriq®) Reference No. 577 – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/577> [dostęp: 20.02.2018]
47. NCPE. Cabozantinib (Cometriq®) – <http://www.ncpe.ie/drugs/cabozantinib-cometriq/> [dostęp: 20.02.2018]
48. HAS. Cometriq - https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/cometriq_summary_ct13848.pdf [dostęp: 20.02.2018]
49. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41.
50. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
51. Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Aktualizacja Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych przygotowana z inicjatywy Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych zatwierdzona w wersji ostatecznej w dniach 16–28 listopada 2015 r. przez Komitet Naukowy V Konferencji „Rak Tarczycy i inne nowotwory złośliwe układu wydzielnia wewnętrznego”, organizowanej w dniach 14–17 listopada 2015 r. w Wiśle. *Endokrynologia Polska* 2016; 67 (1).
52. Jarzab B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynologia Polska* 2018;69(1):34-74.

10. Spis tabel

Tabela 1.	Opinie ekspertów klinicznych dotyczące epidemiologii raka rdzeniastego tarczycy – AWA dla Cometriq® [13]	9
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w Polsce – kobiety (dane KRN) [23]	13
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w Polsce – mężczyźni (dane KRN) [23].....	13
Tabela 4.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (C.73) w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce w 2015 r. (dane KRN) [23]	14
Tabela 5.	Skala oceny stanu sprawności chorego według Zubroda-ECOG-WHO [6]	15
Tabela 6.	Klasyfikacja zaawansowania raka tarczycy (TNM) [31]	16
Tabela 7.	Klasyfikacja TNM/UICC z 2010 roku dla RRT [51].....	16
Tabela 8.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych – RECIST 1.1 [7]	17
Tabela 9.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowania wandetanibu i kabozantynibu w terapii RRT	24
Tabela 10.	Kryteria wyboru inhibitora kinaz tyrozynowych (wandetanib vs kabozantynib) według wytycznych hiszpańskich.....	26
Tabela 11.	Zagraniczne wytyczne/zalecenia praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium RRT	29
Tabela 12.	Rekomendacje Prezesa AOTMiT oraz stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące wandetanibu (Caprelsa®) i kabozantynibu (Cometriq®)	36
Tabela 13.	Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy (AWA dla Cometriq) [13].....	41
Tabela 14.	Opinie ekspertów dotyczące finansowania leku Cometriq w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” (AWA dla Cometriq) [13]44	
Tabela 15.	Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania wandetanibu (Caprelsa®) i kabozantynibu (Cometriq®) w ocenianym wskazaniu ...	48
Tabela 16.	Zestawienie dostępnych w Polsce produktów leczniczych zawierających wandetanib i kabozantynib, które mogą być stosowane w leczeniu RRT [19]	52
Tabela 17.	Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa® oraz Cometriq® [15, 16, 17, 18].....	53
Tabela 18.	Program lekowy: [REDACTED]	59