

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Nexavar<sup>®</sup> (sorafenib)

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

- brodawkowatego
- pęcherzykowatego
- oksyfilnego (z komórek Hürthle'a)

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lipca 2019 r.

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Rak gruczołu tarczycy (ICD-10: C73) .....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Obraz kliniczny.....	16
2.4 Rozpoznanie .....	17
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	20
2.6 Epidemiologia .....	21
2.7 Leczenie raka gruczołu tarczycy.....	23
2.7.1 Ogólne zasady leczenia .....	23
2.7.2 Leczenie finansowane ze środków publicznych .....	27
2.7.3 Leczenie oceniane przez AOTMiT.....	27
2.7.4 Wytyczne kliniczne krajowe .....	29
2.7.4.1 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”	29
2.7.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	30
2.7.5.1 National Comprehensive Cancer Network.....	30
2.7.5.2 <i>Chinese Society of Clinical Oncology</i> .....	30
2.7.5.3 Konsensus ekspertów włoskich .....	31
2.7.5.4 National Cancer Institute.....	32
2.7.5.5 American Thyroid Association .....	32
2.7.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych .....	32
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	35
2.9 Wpływ choroby na jakość życia .....	40
2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	41
3 Wybór populacji docelowej.....	43
4 Liczebność populacji docelowej .....	45

5	Opis ocenianej interwencji – Nexavar® (sorafenib).....	46
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	46
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	53
6	Rekomendacje agencji HTA.....	53
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	53
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	56
7	Dobór komparatorów.....	61
8	Dobór punktów końcowych .....	64
9	Zakres analiz.....	65
9.1	Analiza kliniczna.....	65
9.2	Analiza ekonomiczna .....	66
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	67
10	Załączniki.....	69
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	69
10.1.1	Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” 69	
10.1.2	Chinese Society of Clinical Oncology.....	70
10.1.3	National Comprehensive Cancer Network.....	70
10.1.4	Konsensus ekspertów włoskich.....	71
10.1.5	American Thyroid Association.....	71
10.2	Skale i kwestionariusze.....	72
10.2.1	Kwestionariusz FACT-G .....	72
10.2.2	Kwestionariusz EQ-5D.....	72
10.3	Program lekowy.....	73
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	76
	Spis Tabel.....	77
	Piśmiennictwo .....	79

## Wykaz skrótów

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASMR	Ocena poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> )
AUS	Atypia o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Atypia of Undetermined Significance</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CFDA	<i>China Food and Drug Administration</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost Minimization Analysis</i> )
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
DTC	Zróżnicowany rak tarczycy (z ang. <i>Differentiated Thyroid Cancer</i> )
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych (z ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FACT-G	<i>The Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FLUS	Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (z ang. <i>Follicular Lesion of Undetermined Significance</i> )
FTC	Rak pęcherzykowy tarczycy (z ang. <i>Follicular Thyroid Cancer</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCC	Rak oksyficzny tarczycy; rak tarczycy z komórek Hürthle'a (z ang. <i>Hürthle Cell Carcinoma</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L-T4	Tyroksyna lewoskrętna
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfelnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PROs	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTC	Rak brodawkowaty tarczycy (z ang. <i>Papillary Thyroid Cancer</i> )
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
RAI	Leczenie jodem promieniotwórczym (z ang. <i>Radioactive Iodine</i> )
RAIR-DTC	Zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (z ang. <i>Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer</i> )
RECIST	Kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenia guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Schemes</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Ocena korzyści klinicznej (z fr. <i>Service Médical Rendu</i> )
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i> )
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. <i>Time To Progression</i> )
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badania ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle'a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach wezwania Ministra Zdrowia do złożenia wniosków w następujących subpopulacjach:

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowaty (wezwanie z dnia 7.01.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pęcherzykowaty (wezwanie z dnia 29.04.2019).

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z RAI-R DTC był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowaty – opinia z dnia 07.01.2019,
- rak pęcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019,

### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle'a) – opinia z dnia 21.05.2019.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu tarczycy (ICD-10 C73) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy, które to raki można podzielić na: raki zróżnicowane (DTC, z ang. *differentiated thyroid cancer*), do których zaliczany jest rak brodawkowaty (PTC, z ang. *papillary thyroid cancer*), pęcherzykowy (FTC, z ang. *follicular thyroid cancer*) oraz oksyfilny/z komórek Hürthle'a (HCC, z ang. *Hürthle cell carcinoma*) i raki niezróżnicowane (anaplastyczne) lub wywodzące się z komórek C (okołopęcherzykowych), które wytwarzają kalcytoninę (rak rdzeniasty). Zróżnicowany rak tarczycy zaliczanych jest do chorób rzadkich.

Jedynym udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju raka gruczołu tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Inne, wymieniane w literaturze czynniki to dostępność jodu w środowisku oraz obecność onkogenów.

Rak gruczołu tarczycy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się ponad 1700 nowych zachorowań rocznie. Zapadalność na ten nowotwór wynosi około 7,3/100 000 u kobiet i 1,7/100 000 u mężczyzn.

Obraz kliniczny raka gruczołu tarczycy nie jest charakterystyczny, a w części przypadków pierwszym objawem są powiększone węzły chłonne szyjne. U około 5% chorych już w momencie rozpoznania obecne są przerzuty odległe dające objawy naprowadzające na rozpoznanie. Przerzuty w przebiegu

raka gruczołu tarczycy pojawiają się najczęściej w obrębie płuc i kości.

Wzrost raka gruczołu tarczycy jest powolny i może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Zwykle rokowanie jest dobre, jednak dotyczy to chorych, u których wcześniej postawiono rozpoznanie i wdrożono leczenie. Spośród chorych na raka gruczołu tarczycy najgorsze rokowanie mają pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI). Szacuje się, że około 5-15% chorych staje się opornych na terapię RAI. Zwykle czas przeżycia tych chorych wynosi 2,5-3,5 lat, ze wskaźnikami przeżyć 5- i 10-letnich na poziomie 66% i 10%. W grupie chorych na raka opornego na leczenie RAI odnotowywany jest najwyższy spadek jakości życia oraz utrata produktywności.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie raka tarczycy, z uwagi na różnice w biologii poszczególnych typów tego nowotworu, jest odmienne w przypadku raków zróżnicowanych, raka rdzeniastego oraz raka niezróżnicowanego.

Na początkowych etapach leczenia raków zróżnicowanych stosuje się leczenie chirurgiczne oraz leczenie jodem promieniotwórczym (<sup>131</sup>I) i leczenie z zastosowaniem soli sodowej lewoskrętnej tyroksyny. Chemioterapia, z uwagi na jej nieskuteczność, nie jest stosowana u chorych na raka gruczołu tarczycy.

W przypadku chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym jedyną formą leczenia dostępnego w Polsce jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best*

*supportive care*). W ramach BSC stosowane są: farmakoterapia (uzupełnianie niedoborów hormonów tarczycy, podawanie bisfosfoniaków, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów), paliatywna radioterapia i świadczenia ambulatoryjne. Leczenie to ma więc charakter paliatywny, a jego celem jest głównie znoszenie objawów i dolegliwości bólowych.

W chwili obecnej na terenie Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa leki do stosowania u chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym: sorafenib i lenwatynib - oba należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Należy jednak podkreślić, że lenwatynib nie jest finansowany ze środków publicznych dla pacjentów polskich, nie stanowi istniejącej praktyki klinicznej, nie był też oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych, zasadnym wydaje się przyjęcie najlepszego postępowania objawowego jako najlepszego komparatora dla sorafenibu.

### Dobór populacji docelowej

Ze względu na rzadki charakter schorzenia oraz ograniczone dowody kliniczne w przeglądzie systematycznym docelową populację zdefiniowano jako pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Zapisy zawarte w programie lekowym uszczegóławiają jedynie te kryteria i są zgodne z badaniem klinicznym *DECISION*.

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Definicja populacji docelowej odpowiada także zakresowi wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Nexavar.

### Oceniana interwencja

Nexavar (sorafenib) jest inhibitorem wielokina-zowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwiangiogenne. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β)

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Nexavar został dopuszczony do obrotu 19 lipca 2006 r., początkowo w leczeniu raka nerkowo-komórkowego. 25 kwietnia 2014 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* rozszerzył zakres wskazań rejestracyjnych o leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. We wspomnianym wskazaniu Nexavar uzyskał status leku sierocego.

W 2015 r. produkt leczniczy Nexavar podlegał ocenie w AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego. Prezes AOTMiT wydając negatywną rekomendację wskazywał na niepewność oszacowania efektywności klinicznej oraz kosztowej terapii.

W 2018 r. i 2019 r. Nexavar został poddany ocenie przez AOTMiT na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach:

- rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73),
- rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73),
- rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD-10: C73)

w każdym z przypadków rekomendując finansowanie sorafenibu. Należy zauważyć, że w trakcie prac Analitycy Agencji opierali się na dowodach naukowych pochodzących głównie z badania *DECISION*, które przedstawiono już w trakcie pierwszego z procesów oceny, uznając je za wiarygodną podstawę do wydania decyzji o refundacji sorafenibu.

W 2019 r. do AOTMiT wpłynęło również zlecenie MZ dotyczące zasadności refundacji terapii sorafenibem w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Finansowanie sorafenibu w tym wskazaniu zostało zaopiniowane negatywnie. W opinii wskazano, że sorafenib jest oceniany w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach wskazania pozarejestracyjnego (*off-label*), ponadto technologia ta nie jest zalecana przez wytyczne kliniczne w leczeniu chorych z tym rozpoznaniem.

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexavar stosowanego w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym w ramach proponowanego programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących sorafenibu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- Populacja (P. z ang. *Population*) – do- rośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzu-

tami, zróżnicowanym (brodawkowa- tym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie jodem radioak- tywnym,

- Interwencja (I. z ang. *Intervention*) – sorafenib w monoterapii stosowany zgodnie z ChPL,
- Komparatory (C. z ang. *Comparison*) – placebo/najlepsze leczenie objawowe (BSC),
- Punkty końcowe/Miary efektów zdro- wotnych (O. z ang. *Outcomes*) – prze- życie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie (radiologiczna), obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola cho- roby, ocena jakości życia, bezpieczeń- stwo,
- Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, ba- dania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej (retrospek- tywne lub prospektywne), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotek- stowej oraz abstrakty lub plakaty do- niesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane do włączonych badań RCT.

Ponadto wskazane jest również przeprowa- dzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produk- tów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Pro- duktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Le-

### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

ków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

### Analiza ekonomiczna

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nexavar® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu.

W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie radioaktywnym jodem ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Nexavar® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązane-

go do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Nexavar® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia sorafenibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych w rozważanym wska-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

zaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle’a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” z zastosowaniem produktu Nexavar®.

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagno-

styki oraz leczenia działań niepożądanych, jak również koszty rutynowej opieki (BSC), a obliczenia dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

#### Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle'a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym, w ramach wezwania Ministra Zdrowia do złożenia wniosków w następujących subpopulacjach:

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowaty (wezwanie z dnia 7.01.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pęcherzykowy (wezwanie z dnia 29.04.2019).

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z RAI-R DTC był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowaty – opinia z dnia 07.01.2019,
- rak pęcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019,
- rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle'a) – opinia z dnia 21.05.2019.

Zróżnicowany rak tarczycy zaliczanych jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2019a*).

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Rak gruczołu tarczycy (ICD-10: C73)

Rak gruczołu tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z:

- komórek pęcherzykowych tarczycy, które to raki można podzielić na:
  - raki zróżnicowane (DTC, z ang. *differentiated thyroid cancer*), do których zaliczany jest:
    - rak brodawkowaty (PTC, z ang. *papillary thyroid cancer*),
    - rak pęcherzykowy (FTC, z ang. *follicular thyroid cancer*),
    - rak z komórek Hürthle'a (HCC, z ang. *Hürthle cell carcinoma*; inaczej rak oksyfilny lub onkocytarny),

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- raki niezróżnicowane (anaplastyczne),
- komórek C (okołopęcherzykowych), które wytwarzają kalcytoninę (rak rdzeniasty) (Jarzqb 2018).

Innym, rzadko występującym nowotworem złośliwym tarczycy jest chłoniak (Jarzqb 2018).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu tarczycy opisywany jest kodem ICD-10 C73 (ICD-10 2016). Nowsza z klasyfikacji, opracowana przez WHO, ICD-11 wskazuje, że rak gruczołu tarczycy powinien być opisywany kodem 2D10 (ICD-11 2019). Kody wraz z rozszerzeniami przedstawiono w tabeli poniżej. Warto zauważyć, że w nowszej klasyfikacji eksperci WHO zaklasyfikowali raka z komórek Hürthle'a jako odrębny kod ICD-11 (XH6PG8), nieujęty jako rak gruczołu tarczycy.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 raka gruczołu tarczycy (ICD-10 2016, ICD-11 2019).

Kod	Rozpoznanie
<b>Klasyfikacja ICD-10</b>	
C73	rak gruczołu tarczycy
<b>Klasyfikacja ICD-11</b>	
2D10	nowotwór złośliwy gruczołu tarczycy
2D10.0	rak pęcherzykowy gruczołu tarczycy
2D10.1	rak brodawkowy gruczołu tarczycy
2D10.2	słabo zróżnicowany rak gruczołu tarczycy
2D10.3	niezróżnicowany rak gruczołu tarczycy
2D10.4	rak rdzeniasty tarczycy
2D10.5	rak gruczołu tarczycy z komórek okołopęcherzykowych
2D10.Y	inne określone raki gruczołu tarczycy
2D10.Z	rak gruczołu tarczycy nieokreślony
XH6PG8	rak z komórek Hürthle'a

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Jedynym udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju raka gruczołu tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, zwłaszcza jeśli narażenie wystąpiło w dzieciństwie, jednak w praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii (Jarzqb 2018).

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Na terenach ubogich w jod obserwuje się zmniejszanie przewagi zachorowań na raka brodawkowatego nad rakiem pęcherzykowym. Również nowotwór z komórek Hürthle'a występuje częściej na terenach ubogich w jod oraz u osób po napromieniowaniu szyi (*Jarząb 2018*).

Znany jest związek onkogenów z zachorowaniem na raka gruczołu tarczycy. Szacuje się, że około ¼ przypadków raka rdzeniastego tarczycy stanowią nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej *RET*. Mutacja ta występuje również w około 50% przypadków raka rdzeniastego tarczycy. Najczęstszą mutacją somatyczną stwierdzaną w raku brodawkowatym tarczycy jest mutacja aktywująca genu *BRAF* – mutacja ta jest również stwierdzana w przypadku niektórych raków anaplastycznych, lecz nigdy w raku pęcherzykowym tarczycy. Mutacja ta wiąże się z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem zgonu z powodu raka. Drugim co do częstości zaburzeniem molekularnym stwierdzanym w raku brodawkowatym tarczycy, występującym częściej u osób młodych, jest rearanżacja *RET/PTC*. Podłoże molekularne raka pęcherzykowego tarczycy jest poznane w znacznie mniejszym stopniu. Wydaje się, że może być z nim związana mutacja aktywująca genu *RAS*, jednak brak jednoznacznych dowodów na to, że mutacja jest niezbędna do jego rozwoju. Podobnie, dane odnośnie onkogeny fuzyjnego *RAX8/PPARγ* są sprzeczne – bywa on wiązany ze złośliwym fenotypem guza pęcherzykowego tarczycy, ale odnajduje się go również w łagodnych gruczolakach pęcherzykowych (*Jarząb 2018*).

## 2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka gruczołu tarczycy nie jest charakterystyczny, a w części przypadków pierwszym objawem są powiększone węzły chłonne szyjne. U około 5% chorych już w momencie rozpoznania obecne są przerzuty odległe dające objawy naprowadzające na rozpoznanie. Dla stadium zaawansowanego nowotworu charakterystyczny jest szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub chrypka będąca objawem naciekania nerwu krtaniowego wstecznego (*Jarząb 2018*). U chorych z wcześniejszym rozpoznaniem wola tarczycowego o długoletnim przebiegu, nagłe powiększenie się jego rozmiarów również może świadczyć o rozwoju raka tarczycy (*Pomorski 2019*).

Przerzuty w przebiegu raka gruczołu tarczycy pojawiają się najczęściej w obrębie płuc (50%), kości (25%), płuc i kości (20%) i innych narządach (5%) (*EPAR Nexavar 2014*).

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



U chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI, z ang. *radioactive iodine*) często występują dodatkowe objawy takie jak trudności w połykaniu i oddychaniu (związane z przerzutami w obrębie szyi i płuc), dolegliwości bólowe, złamania kości i ucisk rdzenia kręgowego. W przypadku pozostałych pacjentów z nowotworem w stadium przerzutowym choroba ma nierzadko przebieg bezobjawowy (EPAR Nexavar 2014).

## 2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka gruczołu tarczycy stawiane jest w oparciu o wyniki badania ultrasonograficznego, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej i badania cytologicznego oraz w oparciu o ocenę histopatologiczną wycinków.

Wskazaniem do badania ultrasonograficznego (USG) tarczycy są:

- wyczuwalny guzek tarczycy lub jej powiększenie (wole) lub guzek tarczycy uwidoczniony w innych badaniach obrazowych (zwłaszcza u osób przed 20 r.ż. lub po 60 r.ż.),
- powiększenie węzłów chłonnych szyi bez związku z infekcją,
- powiększenie tarczycy bez wyczuwalnego guzka,
- zmiana ogniskowa tarczycy wykryta w USG wykonanym z innych wskazań lub w innym badaniu obrazowym,
- nosicielstwo mutacji *RET* i/lub wysokie stężenie kalcytoniny,
- rodzinny wywiad dotyczący raka gruczołu tarczycy,
- ekspozycja szyi na promieniowanie jonizujące (Herman 2013, Jarzqb 2018a).

W celu wczesnego rozpoznania raka gruczołu tarczycy należy wykorzystać biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), choć również ta metoda nie zawsze pozwala odróżnić zmiany złośliwe od niezłośliwych (Jarzqb 2018). Wskazaniem do jej wykonania jest obecność guzka, potwierdzona w USG, o średnicy > 1 cm lub > 5 mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości (Herman 2013). Wynik BAC może mieścić się w zakresie jednej z sześciu klas opisanych w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasy wyników badania BAC gruczołu tarczycy (Herman 2013, Jarzqb 2018a).

Klasa	Charakterystyka	Całkowite ryzyko raka	Ryzyko raka u polskich chorych
I. Biopsja niediagnostyczna lub	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 pro-	5–10%	5–10%

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Klasa	Charakterystyka	Całkowite ryzyko raka	Ryzyko raka u polskich chorych
niesatysfakcjonująca	stych).		
II. Zmiana łagodna	Ryzyko złośliwości jest minimalne. Rozpoznania wchodzące w skład kategorii: wole guzkowe, zapalenia tarczycy, w tym przewlekłe, guzek hiperplastyczny w wolu, guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu i wystarczająca liczba komórek), obraz sugerujący guzek koloidowy (jeżeli jest dużo koloidu bez wystarczającej liczby komórek), torbiel tarczycy	0–3%	< 1%
III. Atypia o nieokreślonym znaczeniu (AUS) lub zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona (FLUS)	Kategoria z wykluczenia – zawierają się w niej obrazy cytologiczne BAC tarczycy, które nie wypełniają kryteriów kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Opisana sytuacja nie jest wskazaniem do operacji, ale wymaga powtórzenia BAC po 6–24 miesiącach (najczęściej 12 miesięcy). Ta kategoria powinna być używana tylko w rzadkich przypadkach, kiedy nie jest możliwe uściślenie rozpoznania cytologicznego.	~10–30%	2,4–5,2%
IV. Nowotwór pęcherzykowy lub podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	Patolog przewiduje konieczność postępowania operacyjnego w celu uzyskania materiału i różnicowania między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym tarczycy. Co najmniej 25% zmian w tej kategorii nie okazuje się rozrostem nowotworowym (guzki hiperplastyczne, zapalenie). Kategoria nie jest stosowana, jeżeli są widoczne cechy charakterystyczne dla jąder raka brodawkowatego	25–40%	8,2–19%
V. 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 mogąącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową.	50–75%	75%
VI. Nowotwór złośliwy	Kategoria obejmuje rozpoznanie raka brodawkowatego, rdzeniastego, anaplastycznego i przerzutu lub chłoniaka. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego.	97–99%	95–100%

Ostateczne rozpoznanie potwierdza pooperacyjne badanie histologiczne. Nierzadko raka gruczołu tarczycy rozpoznaje się również po operacji tego gruczołu przeprowadzanej z innych przyczyn (Jarzqb 2018).

Ocenę zaawansowania raka gruczołu tarczycy przeprowadza się zgodnie z klasyfikacją TNM opracowaną przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *Union for International Cancer Control (UICC)*, edycja 8 - szczegóły przedstawiono poniżej.

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 3. Klasyfikacja TNM wg AJCC/UICC 2017, edycja VIII (*Jarząb 2018a*).

Klasyfikacja TNM	
Cecha T – guz pierwotny <sup>1</sup>	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz średnicy > 1 cm, do ≤ 2cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
Cecha N – regionalne węzły chłonne	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okołotchawicze, przedkrtaniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia
N1b	Przerzuty w innych węzłach chłonnych szyjnych bocznych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV lub V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych
Cecha M – przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

1 cecha T dotyczy wszystkich pierwotnych raków tarczycy, w tym niezróżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy.

Tabela 4. Klasyfikacja TNM wg AJCC/UICC 2017, edycja VIII – stopnie zaawansowania klinicznego (*Jarząb 2018a*).

Stopień	T	N	M
<b>Rak brodawkowy, pęcherzykowy, oksyfilny (z komórek Hürthle'a) i niskozróżnicowany; wiek &lt; 55. roku życia</b>			
I	każde T	każde N	M0

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Stopień	T	N	M
II	każde T	każde N	M1
<b>Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny (z komórek Hürthle'a) i niskozróżnicowany; wiek ≥ 55. roku życia</b>			
I	T1a, T1b, T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4a	każde N	M0
IVA	T4b	każde N	M0
IVB	każde T	każde N	M1
<b>Rak rdzeniasty</b>			
I	T1a, T1b	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1a	M0
IVA	T1, T2, T3	N1b	M)
	T4a	każde N	M0
IVB	T4b	każde N	M0
IVC	każde T	każde N	M1
<b>Rak niezróżnicowany (anaplastyczny)</b>			
IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	każde N	M0
IVC	każde T	każde N	M1

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Wzrost raka gruczołu tarczycy jest powolny i może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Zwykle rokowanie jest dobre, jednak głównie u chorych, u których wcześniej postawiono rozpoznanie i wdrożono leczenie. W rzeczywistości u około 5% rozpoznanie ustalane jest dopiero w stadium rozsiewu ogólnego. W przypadku raków zróżnicowanych rokowanie jest lepsze u pacjentów w młodszym wieku (< 55 lat) (Jarzqb 2018).

Tabela 5. Rokowanie u chorych na raka gruczołu tarczycy w podziale na typy histologiczne nowotworu (EPAR Nexavar 2014).

Typ histologiczny nowotworu	Przeżycie 10-letnie	% zgonów
-----------------------------	---------------------	----------

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Typ histologiczny nowotworu		Przeżycie 10-letnie	% zgonów
rak zróżnicowany	rak brodawkowaty	93%	53%
	rak pęcherzykowy	85%	18%
	rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	76%	7%
	rak okołopęcherzykowy	75%	9%
rak niezróżnicowany		14%	14%

Spśród chorych na raka gruczołu tarczycy najgorsze rokowanie mają pacjenci z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI). Szacuje się, że około 5-15% chorych staje się opornych na terapię RAI. Zwykle czas przeżycia tych chorych wynosi 2,5-3,5 lat, ze wskaźnikami przeżyć 5- i 10-letnich na poziomie 66% i 10% (Jarzqb 2018).

Szacuje się, że nawracające uszkodzenia w obrębie szyi odpowiadają za około 1/3 zgonów związanych z tym typem nowotworu, a pozostałe spowodowane są przerzutami (EPAR Nexavar 2014).

## 2.6 Epidemiologia

Rak gruczołu tarczycy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność na raka tarczycy na świecie jest zróżnicowana, a wskaźniki zapadalności wahają się w zakresie 0,8-5/100 000 w przypadku mężczyzn oraz 1,9-19,4/100 000 w przypadku kobiet. Niskie współczynniki odnotowuje się w Danii, Holandii i Słowacji, a znaczne większe w Szwecji, Francji, Japonii i USA. Największą zapadalnością na raka tarczycy charakteryzują się Hawaje i Islandia (Pomorski 2019).

W Polsce obserwuje się ponad 1700 nowych zachorowań rocznie. Zapadalność na ten nowotwór wynosi około 7,3/100 000 u kobiet i 1,7/100 000 u mężczyzn (Jarzqb 2018).

Zgodnie z danymi opublikowanym w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2016 roku odnotowano 4 015 zachorowań (683 u mężczyzn i 3 332 u kobiet) oraz 328 zgonów (108 u mężczyzn i 220 u kobiet) na raka gruczołu tarczycy (KRN 2019). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zachorowania i zgony na raka gruczołu tarczycy w Polsce w latach 2010-2016 (KRN 2019).

Rok	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
-----	------	------	------	------	------	------	------

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Rok	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
<b>zachorowania</b>							
mężczyźni	683	605	513	468	464	411	384
kobiety	3 332	2 924	2 631	2 280	2 177	1 978	1 808
ogółem	4 015	3 529	3 144	2 748	2 641	2 389	2 192
<b>zgony</b>							
mężczyźni	108	91	90	82	81	66	74
kobiety	220	201	190	181	201	149	187
ogółem	328	292	280	263	282	215	261

Najczęstszym typem histologicznym raka gruczołu tarczycy jest rak zróżnicowany (łącznie około 90% wszystkich przypadków) i jest on zaliczany do chorób rzadkich (numer w katalogu: 146). Ogółem, zachorowalność na DTC wynosi 5,25/100 000 (*Orphanet 2019a*).

Tabela 7. Udział poszczególnych typów histologicznych raka gruczołu tarczycy.

Typ histologiczny	Udział procentowy	
	EPAR Nexavar 2014	Jarzqb 2018
rak brodawkowy	79%	
rak zróżnicowany		90%
rak pęcherzykowy	13%	
rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	2%	
rak okołopęcherzykowy	4%	5%
rak niezróżnicowany	2%	2-5%

Rak oporny na leczenie jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem. Szacuje się, że około 5-15% chorych staje się opornych na leczenie jodem promieniotwórczym (*OP Nexavar 2019*).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT szacuje się, że liczebność populacji polskich chorych, którzy mogliby przyjmować sorafenib wynosiłaby łącznie około 145 chorych.

Tabela 8. Liczebność chorych na DTC opornego na leczenie jodem promieniotwórczym (*OP Nexavar 2018, OP Nexavar 2019, OP Nexavar 2019a*).

Rozpoznanie	Liczba chorych
rak brodawkowy	100
rak pęcherzykowy tarczycy	35

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Rozpoznanie	Liczba chorych
rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	10
łącznie (rak zróżnicowany)	145

## 2.7 Leczenie raka gruczołu tarczycy

### 2.7.1 Ogólne zasady leczenia

Leczenie raka tarczycy opiera się na postępowaniu kompleksowym, wielospecjalistycznym obejmującym leczenie operacyjne, radioterapię, leczenie hormonalne, a niekiedy także chemioterapię i inne metody postępowania (*Pomorski 2019*). Z uwagi na różnice w biologii poszczególnych typów tego nowotworu, leczenie jest odmienne w przypadku raków zróżnicowanych, raka rdzeniastego oraz raka niezróżnicowanego (*Jarząb 2018*). W niniejszej analizie skupiono się wyłącznie na rakach zróżnicowanych, zgodnie z zakresem populacji docelowej.

#### Rak brodawkowaty, rak pęcherzykowy i rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a)

##### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne raka brodawkowatego i raka pęcherzykowego można podzielić na leczenie raka rozpoznanego przed operacją i raka rozpoznanego po operacji.

W przypadku przedoperacyjnego rozpoznania raka gruczołu tarczycy, niezależnie od wielkości ogniska nowotworowego, zaleca się całkowite, pozatorebkowe wycięcie tarczycy uzupełnione o wycięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi (przedkraniowych, przedtchawiczych, okołotchawiczych i okołotarczycowych), a w razie wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych również wycięcie węzłów chłonnych bocznych przedziałów szyi (*Jarząb 2018*).

Dopuszczalne jest odstępnie od zasady całkowitego wycięcia tarczycy u chorych na raka gruczołu tarczycy o małym ryzyku wznowy:

- mniej niż całkowite wycięcie możliwe jest u chorych na raka brodawkowatego ograniczonego do tarczycy przy średnicy  $\leq 1$  cm (mikrorak),
- całkowite wycięcie jednego płata z cieśnią możliwe jest u chorych na raka brodawkowatego zdiagnozowanego przedoperacyjnie o pojedynczej zmianie ogniskowej o wymiarach  $\leq 1$  cm

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

w stadium cN0 (bez przerzutów w węzłach chłonnych, kiedy nie ma ewidentnych wskazań do operacji obustronnej, po uzyskaniu zgody pacjenta) (*Jarząb 2018*).

W przypadku raka rozpoznanego po operacji zwykle wskazane jest wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (wyjątkiem jest rozpoznanie mikroraka), z wycięciem węzłów chłonnych w zakresie ustalonym indywidualnie. Wtórne wycięcie wykonywane jest w ciągu kilku dni po wcześniejszej operacji lub dopiero po upływie 2-3 miesięcy, kiedy zakończy się proces gojenia tkanki, jednak decyzja powinna być podejmowana zespołowo, z uwzględnieniem woli pacjenta (*Jarząb 2018*).

### Leczenie jodem promieniotwórczym ( $^{131}\text{I}$ )

Leczenie jodem promieniotwórczym ( $^{131}\text{I}$ ) może być rozważane wyłącznie u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy; nie ma wskazań do takiego leczenia u pacjentów chorych na raka anaplastycznego i rdzeniastego. Celem leczenia jodem promieniotwórczym jest zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po leczeniu operacyjnym (ablacja resztkowej tarczycy), sterylizacja pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych (leczenie uzupełniające) oraz sterylizacja mikroprzerzutów odległych (*Jarząb 2018a*).

Leczenie jodem promieniotwórczym może być stosowane w ramach:

- **leczenia uzupełniającego** – u chorych operowanych radykalnie, u których po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym nie stwierdza się cech choroby nowotworowej, niemniej, zakłada się możliwość istnienia mikrorozsiewu. Zalecane jest u wszystkich chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w stopniu pT3-4N0 oraz u wszystkich chorych w stopniu pN1 niezależnie od wielkości guza pierwotnego. U chorych na raka o zaawansowaniu T1aN0M0, którzy cechują się bardzo małym ryzykiem wznowy, leczenie  $^{131}\text{I}$  nie jest konieczne ani nie jest wskazane;
- **leczenia radykalnego** – możliwe u chorych na zróżnicowane raki tarczycy, u których stwierdza się obecność przerzutów gromadzących  $^{131}\text{I}$  w wystarczającym stopniu, aby dawka pochłoniętej energii jonizującej mogła mieć działanie sterylizujące; dotyczy to mikroprzerzutów oraz przerzutów, z których żaden nie przekracza 1 cm średnicy i wszystkie są jodochwytne;
- **leczenia paliatywnego** – wskazane jest u chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących  $^{131}\text{I}$  w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii mogła



mieć działanie sterylizujące. Leczenie <sup>131</sup>I może wówczas zmniejszyć objętość guza i spowolnić rozwój nowotworu oraz złagodzić objawy choroby (np. ból) (*Jarząb 2018a*).

Optymalny czas do przeprowadzenia leczenia jodem promieniotwórczym to minimum 4 tygodnie po zakończonym leczeniu operacyjnym, gdy zagoiła się rana, ustąpił obrzęk pooperacyjny, obniżyło się stężenie tyreoglobuliny oraz ustąpiły bezpośrednio i przejściowo powikłania pooperacyjne. Niemniej, także terapia powyżej 3 miesięcy po zabiegu operacyjnym jest leczeniem wystarczającym, a gdy okres ten przekracza 9–12 miesięcy od zabiegu operacyjnego, jest to leczenie opóźnione. Jeżeli po roku od leczenia operacyjnego chory nadal pozostaje w remisji, mimo że nie otrzymał <sup>131</sup>I po operacji, wskazania do przeprowadzenia leczenia uzupełniającego stają się wątpliwe (*Jarząb 2018a*).

Teleradioterapia na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana w niezróżnicowanym/anaplastycznym raku tarczycy, po operacji nieradykalnej w raku zróżnicowanym, gdy nie jest możliwa operacja wtórna ani leczenie jodem promieniotwórczym, po operacji nieradykalnej w raku rdzeniastym (*Jarząb 2018a*).

#### **Leczenie L-T4**

Po resekcji tarczycy z powodu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego konieczne jest leczenie z zastosowaniem soli sodowej lewoskrętnej tyroksyny (L-T4). W przypadku raków niskozróżnicowanych wystarczające jest uzupełnianie niedoboru hormonu. Do tej pory w rakach o większym zaawansowaniu stosowane są zwiększone dawki, które zapewniają niewielki nadmiar T4 w surowicy, bez wywoływania objawów tyreotoksykozy. W ostatnich latach zalecenia uległy złagodzeniu i jeśli uzyskano pełną remisję po zakończonym leczeniu pierwotnym u chorych wysokiego ryzyka zaleca się supresję niepełną, pozwalającą osiągnąć stężenie TSH w zakresie 0,1-0,4 mIU/l, a jeśli ryzyko nawrotu jest bardzo małe można rozważyć rezygnację z supresji T4. W grupie chorych z najmniejszym ryzykiem nawrotu (pT1aN0M0) leczenie supresyjne nie jest potrzebne (*Jarząb 2018*).

**Chemioterapia**, z uwagi na jej nieskuteczność nie jest stosowana u chorych na raka gruczołu tarczycy (*Jarząb 2018*).

#### **Leczenie chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym**

W leczeniu tej grupy pacjentów rekomenduje się terapie celowane molekularnie: sorafenib (Nexavar) lub lenwatinib (Lenvima).

#### **Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwingiogenne. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- $\beta$ ) (*ChPL Nexavar 2019*). Podobnie, lenwatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGFR $\alpha$ , KIT oraz RET (*ChPL Lenvima 2019*).

Oba produkty lecznicze zostały zarejestrowane do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego (brodawkowatego/pęcherzykowego/z komórek Hürthle'a) raka tarczycy. Należy jednak podkreślić, że żaden z wymienionych leków nie jest finansowany ze środków publicznych dla pacjentów polskich. Finansowanie sorafenibu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, było jednak rozpatrywane przez AOTMiT, uzyskując pozytywne rekomendacje (*AOTMiT 51/2018*, *AOTMiT 31/2019*, *AOTMiT 37/2019*), podczas gdy finansowanie terapii lenwatynibem nigdy nie podlegało ocenie przez AOTMiT.

Tabela 9. Charakterystyka terapii celowanych molekularnie stosowanych u chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym.

Charakterystyka	Nexavar	Lenvima
Zakres wskazania rejestracyjnego	Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.	Produkt Lenvima jest wskazany w monoterapii i w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• karmienie piersią</li> </ul>
Dawkowanie	Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.	Zalecana dobową dawką lenwatynibu to 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę. Dawka dobową powinna zostać zmieniona w razie potrzeby, zgodnie z warunkami planu kontrolowania dawki i toksyczności.

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 2.7.2 Leczenie finansowane ze środków publicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C73 refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina (MZ 27/06/2019). Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C73 obejmuje szerszą grupę wskazań określonych wspólną nazwą „Nowotwór złośliwy tarczycy”, obejmującą różne typy oraz wszystkie stadia zaawansowania choroby. Ponadto, odnalezione wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w terapii zróżnicowanego raka tarczycy.

Ponadto, ze środków publicznych finansowane są świadczenia zawarte w „Katalogu radioterapii”, „Katalogu świadczeń odrębnych” oraz świadczenia rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

## 2.7.3 Leczenie oceniane przez AOTMiT

Wśród preparatów ocenianych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wskazaniu: rak gruczołu tarczycy wyróżnia się następujące produkty lecznicze/technologie medyczne:

- Nexavar (sorafenib):
  - na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego,
  - na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73), rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a) tarczycy (ICD-10: C73), rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73), (szczegółowe informacje o ocenie AOTMiT dot. Nexavaru przedstawiono w rozdziale 6.1),
- <sup>177</sup>Lu DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) na podstawie art. 47 f ust. 1 i 2 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

dostępu do technologii lekowych we wskazaniu niejodochwytny nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) (AOTMiT 152/2018),

- Cometriq (kabozantynib) na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego (AOTMiT 53/2015),
- Caprelsa (wandetanib):
  - na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy wandetanibem, (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego (AOTMiT 132/2018),
  - na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD-10 C73) (AOTMiT 168/2017).

Kabozantynib i wandetanib były rozważane w raku rdzeniastym tarczycy, czyli poza wskazaniami dla sorafenibu. Natomiast  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE (lutetu oksodotreotyd) jest analogiem somatostatyny (SSTA, z ang. *somatostatin analogs*) - znakowanym radioizotopem. W Polsce dostępne komercyjnie SSTA mogą zostać poddane znakowaniu za pomocą nuklidów (np.  $^{177}\text{Lu}$ ), a następnie podane pacjentom w ramach radioterapii. Ośrodkiem przeprowadzającym znakowanie jest Instytut Energii Atomowej POLATOM w Świerku (AOTMiT 152/2018). Na rynku europejskim dostępny jest również, zarejestrowany w ramach procedury centralnej, produkt leczniczy Lutathera – roztwór do infuzji zawierający substancję czynną lutetu oksodotreotyd ( $^{177}\text{Lu}$ ). Należy jednak podkreślić, że biorąc pod uwagę zakres wskazań rejestracyjnych dla produktów leczniczych LutaPol i Lutathera, leki te nie mogą być stosowane w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym (szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej).

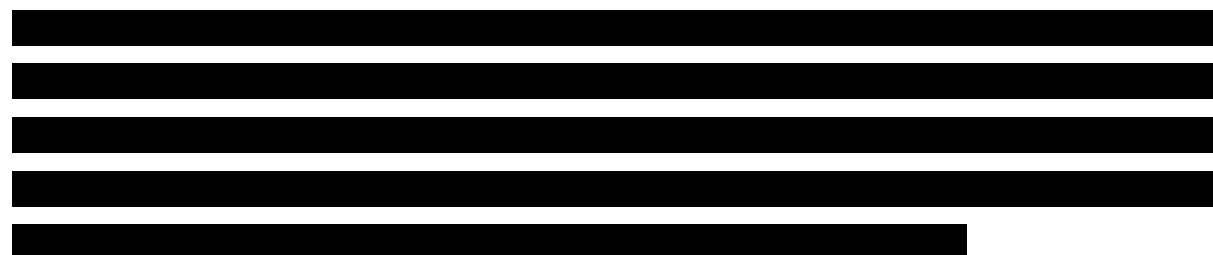
Tabela 10. Zakres wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych LutaPol i Lutathera (ChPL LutaPol 2018, ChPL Lutathera 2019).

Produkt leczniczy	Lutathera	LutaPol
Postać, dawka	lutetu oksodotreotyd ( $^{177}\text{L}$ ),	prekursor radiofarmaceutyku, 0,925-37

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Produkt leczniczy	Lutathera	LutaPol
	370 MBq/ml roztwór do infuzji	GBq lutetu ( <sup>177</sup> Lu)
Zakres wskazań rejestracyjnego	Produkt leczniczy Lutathera jest przeznaczony do leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami, postępujących, dobrze zróżnicowanych (G1 i G2) guzów neuroendokrynych trzustki i przewodu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors</i> , GEP-NETs) z ekspresją receptorów somatostatyny u dorosłych.	Produkt leczniczy przeznaczony jest do radioznakowania produktów leczniczych, specjalnie opracowanych i dopuszczonych do stosowania w celu znakowania przy pomocy tego radionuklidu. Prekursor radiofarmaceutyku.  Produkt nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.



## 2.7.4 Wytyczne kliniczne krajowe

### 2.7.4.1 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”

W 2018 r. opracowano rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”. W ich przygotowaniu brały udział Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych oraz Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne (*Jarząb 2018a*).

Terapia z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (SoR: G1; QoE: +++). Zalecane jest zastosowanie **sorafenibu** w dawce 400 mg dwa razy na dobę (SoR: G1; QoE: +++), lub lenwatynibu w dawce 24 mg raz na dobę (SoR: G1; QoE: +++). Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (SoR: G1; QoE: +++). Terapia powinna być

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (SoR: G1; QoE: PolCon 62/62) (*Jarząb 2018a*).

## 2.7.5 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.7.5.1 National Comprehensive Cancer Network

W opublikowanych w 2019 r. wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym, pęcherzykowym/brodawkowym/z komórek Hürthle'a rakiem tarczycy w postaci progresywnej i/lub objawowej zaleca się lenwatinib (opcja preferowana) lub **sorafenib**. Decyzja o wyborze terapii powinna być zindywidualizowana i uwzględniać przewidywane możliwości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie oraz schorzenia współistniejące (2A) (*NCCN 1.2019*).

Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych niezatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib, wemurafenib, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne (2A) (*NCCN 1.2019*).

Resekcję odległych przerzutów lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby (2A) (*NCCN 1.2019*).

Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu (2A) (*NCCN 1.2019*).

### 2.7.5.2 Chinese Society of Clinical Oncology

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez chińskie towarzystwo CSCO, opublikowane w 2019 roku. Dokument zawierał zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem promieniotwórczym (RAIR-DTC, z ang. *radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer*). Szczególnie u chorych z gwałtownie postępującą i/lub objawową chorobą rekomenduje się leczenie systemowe uwzględniające zastosowanie chemioterapii i terapii celowanej. W przypadku chorych bezobjawowych leczenie systemowe może nie być właściwym postępowaniem. Wg zaleceń ekspertów rekomenduje się obserwowanie chorego co 3-

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

6 miesięcy lub udział w badaniach klinicznych w szczególnych przypadkach. W przypadku pacjentów objawowych lub, u których doszło do szybkiej progresji choroby zaleca się wdrożenie leczenia **sorafenibem**, który został zarejestrowany do stosowania w leczeniu progresji RAIR-DTC przez CFDA (z ang. *China Food and Drug Administration*) w 2017 roku. Wg ekspertów zalecaną dawką preparatu jest 400 mg dwa razy dziennie. W powyższym wskazaniu wyróżnia się także możliwość zastosowania chemioterapii adriamycyną, jednak jest to leczenie paliatywne lub eksperymentalne w przypadku chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na żadne inne opcje terapeutyczne. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zalecenia kliniczne uwzględniające stan ogólny chorego.

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące terapii systemowych w leczeniu RAIR-DTC (CSCO 2019).

Stan ogólny	Rekomendacje st. 1	Rekomendacja st. 2	Rekomendacja st. 3
Brak objawów, stan stabilny lub powolna progresja choroby	Regularna obserwacja (2A)	Udział w badaniach klinicznych <sup>^</sup>	–
Obecne objawy choroby oraz gwałtowna progresja	<b>Sorafenib</b> (1)	Adriamycyna (2A), udział w badaniach klinicznych (2A)	–
Zakończenie terapii celowanej	Progresja choroby w RECIST (1A) Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (1A)	Wzrost markera Tg lub zahamowanie spadku jego stężenia bez remisji choroby wg kryteriów RECIST (2A)	–

<sup>^</sup> zalecenie szczególnie dla chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RAIR-DTC z progresją w ocenie RECIST oraz pacjentów z mutacją w genach *BRAF*, *PPAR* lub innych genach, które potencjalnie mogą być miejscem docelowym działania leków molekularnych.

### 2.7.5.3 Konsensus ekspertów włoskich

W opracowanym w 2018 r. konsensusie ekspertów włoskich towarzystw naukowych (*Italian Thyroid Association, Medical Endocrinology Association, Italian Society of Endocrinology, Italian Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Italian Society of Unified Endocrine Surgery, Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytology*) **sorafenib** zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym (*Pacini 2018*). W wytycznych wymieniono również lenwatinib jako jedną z opcji terapeutycznych zarejestrowanych przez EMA i FDA w tej linii leczenia.

Tradycyjna chemioterapia w tej grupie chorych nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane (*Pacini 2018*).

Aktywny nadzór (w odstępach 3-12 miesięcznych) zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu (*Pacini 2018*).

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

#### 2.7.5.4 National Cancer Institute

Zgodnie z opinią ekspertów *National Cancer Institute* z 2018 roku w leczeniu przerzutowego raka tarczycy (stadium IV; rak brodawkowy lub pęcherzykowy) opornego na leczenie jodem radioaktywnym można zastosować:

- leczenie L-tyroksyną,
- leczenie celowane molekularnie (**sorafenib** lub lenwatynib),
- leczenie operacyjne: resekcja przerzutów,
- radioterapię z pól zewnętrznych (ang. *external beam radiation therapy*, EBRT),
- udział w badaniach klinicznych (*NCI 2018*).

#### 2.7.5.5 American Thyroid Association

W wytycznych *American Thyroid Association* opublikowanych w 2016 roku sformułowano zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (w tym **sorafenibu**). Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej powinno być rozważone w leczeniu opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przerzutowego, szybko postępującego, objawowego i/lub zagrażającego życiu zróżnicowanego raka tarczycy, w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod leczenia. Stosowanie rekomendowane jest w środowisku badania klinicznego (siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: umiarkowana). Chorzy kwalifikujący się do terapii inhibitorami kinaz powinni być poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach wynikających z tej terapii, a także z alternatywnego podejścia obejmującego najlepsze leczenie wspomagające (siła rekomendacji: mocna, jakość dowodów: słaba) (*Haugen 2016*).

#### 2.7.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Wytyczne wyraźnie wskazują, że leczenie ukierunkowane molekularnie jest rekomendowane w ocenianej populacji pacjentów, jeżeli nie jest dostępne należy dążyć do uczestnictwa chorego w badaniach klinicznych. Tradycyjna chemioterapia nie jest zalecana. We wszystkich odnalezionych dokumentach

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



wskazywano sorafenib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Obok sorafenibu autorzy wytycznych wskazują również na możliwość zastosowania innych inhibitorów kinazy tyrozynowej – lenwatinibu. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Towarzystwo/organizacja	Kraj/region	Rekomendowana interwencja
<p>rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych (Jarzqb 2018a)</p>	Polska	<p>W leczeniu chorych z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 zalecana jest terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie (SoR: G1; QoE: +++).</p> <p>Zalecane jest zastosowanie <b>sorafenibu</b> w dawce 400 mg dwa razy na dobę (SoR: G1; QoE: +++) lub lenwatinibu w dawce 24 mg raz na dobę (SoR: G1; QoE: +++).</p> <p>Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatinibu należy dążyć wszelkimi staraniami, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (SoR: G1; QoE: +++).</p> <p>Terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (SoR: G1; QoE: PolCon 62/62).</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 1.2019)</p>	Stany Zjednoczone	<p>W leczeniu pacjentów z opornym na leczenie jodem radioaktywnym, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym i/lub przerzutowym, pęcherzykowym/brodawkowym/z komórek Hürthle'a rakiem tarczycy w postaci progresywnej i/lub objawowej zaleca się lenwatinib (opcja preferowana) lub <b>sorafenib</b> (2A).</p> <p>Inne drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych niezatwierdzone przez FDA w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy (np. aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib, wemurafenib, dabrafenib, kabozantynib) można rozważyć, jeśli uczestnictwo w badaniach klinicznych lub inne systemowe terapie nie są wskazane bądź dostępne (2A).</p> <p>Resekcję odległych przerzutów lub inne leczenie miejscowe zmian przerzutowych można rozważyć w progresywnej i/lub objawowej postaci choroby (2A).</p> <p>Aktywny nadzór zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, przy braku przerzutów do mózgu (2A).</p>
<p>Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO 2019)</p>	Chiny	<p><b>Sorafenib</b> rekomendowany jest w leczeniu pacjentów z objawowym lub progresywnym rakiem zróżnicowanym tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (1).</p>
<p>konsensus ekspertów włoskich towarzystw naukowych (Pacini 2018)</p>	Włochy	<p><b>Sorafenib</b> zalecany jest obecnie jako pierwsza linia terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Tradycyjna chemioterapia w tej grupie chorych nie jest zalecana, z wyjątkiem pacjentów, u których inhibitory kinazy tyrozynowej nie są skuteczne lub nie mogą być stosowane.</p> <p>Aktywny nadzór (w odstępach 3-12 miesięcznych) zalecany jest u pacjentów bezobjawowych lub z chorobą o powolnym przebiegu, bez zmian przerzutowych zagrażających życiu.</p>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Towarzystwo/organizacja	Kraj/region	Rekomendowana interwencja
<i>National Cancer Institute (NCI 2018)</i>	Stany Zjednoczone	<p>W leczeniu przerzutowego raka tarczycy (stadium IV; rak brodawkowy lub pęcherzykowy) opornego na leczenie jodem radioaktywnym można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie L-tyroksyną,</li> <li>leczenie celowane molekularnie (<b>sorafenib</b> lub lenwatinib),</li> <li>leczenie operacyjne: resekcja przerzutów,</li> <li>radioterapię z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiation therapy</i>, EBRT),</li> <li>udział w badaniach klinicznych</li> </ul>
<i>American Thyroid Association (Haugen 2016)</i>	Stany Zjednoczone	<p><b>Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej</b> powinno być rozważone w leczeniu opornego na leczenie jodem radioaktywnym, przerzutowego, szybko postępującego, objawowego i/lub zagrażającego życiu zróżnicowanego raka tarczycy, w przypadku braku możliwości zastosowania innych dostępnych metod leczenia. Stosowanie rekomendowane jest w środowisku badania klinicznego (siła rekomendacji: słaba, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do terapii inhibitorami kinaz powinni być poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach wynikających z tej terapii, a także z alternatywnego podejścia obejmującego najlepsze leczenie wspomagające (siła rekomendacji: mocna, jakość dowodów: słaba).</p>

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2019 r.

## 2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka gruczołu tarczycy stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Nowotwór ten jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 C73 w 2018 roku wydano 10 897 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 204 918. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2018, wzrasta każdego roku (ZUS 2019). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C73 (ZUS 2019).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	204 918	10 897
2017	200 221	10 497
2016	198 315	10 214
2015	178 246	9 173
2014	142 442	7 418
2013	132 248	6 964
2012	123 683	6 501

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C73 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 224 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 111 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu tarczycy zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C73 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	224	39	185	-	111	18	93	-
2017	213	26	187	-	117	14	103	-
2016	232	39	193	-	153	23	130	-
2015	214	38	176	-	114	16	98	-
2014	172	29	143	-	94	15	79	-
2013	178	31	147	-	77	10	67	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 96 pierwszorazowych i 243 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem gruczołu tarczycy (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2018	96	25	70	1	243	77	164	2
2017	90	24	66	-	288	77	211	-
2016	113	24	88	1	264	75	189	-
2015	121	29	92	-	302	80	221	1
2014	114	23	90	1	347	92	254	1
2013	100	30	69	1	340	90	250	-
2012	91	20	71	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	109	21	88	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2018	11	7	4	-	12	7	3	2
2017	4	-	4	-	17	9	8	-
2016	6	1	4	1	13	9	4	-
2015	3	2	1	-	19	10	8	1
2014	2	-	1	1	16	7	9	-
2013	4	3	-	1	15	7	8	-
2012	2	2	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	3	-	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2018	49	8	40	1	85	36	49	-
2017	46	16	30	-	95	39	56	-
2016	54	17	37	-	85	34	51	-
2015	60	17	43	-	103	37	66	-
2014	55	16	39	-	130	46	83	1
2013	58	20	38	-	121	34	87	-
2012	56	15	41	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	67	16	51	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2018	36	10	26	-	146	34	112	-
2017	40	8	32	-	176	29	147	-
2016	53	6	47	-	166	32	134	-
2015	58	10	48	-	180	33	147	-
2014	57	7	50	-	201	39	162	-
2013	38	7	31	-	204	49	155	-
2012	33	3	30	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	39	5	34	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu tarczycy mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C73 przyznano 29 osobom, w tym 19 kobietom i 10 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 26 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	29	10	19	-
2017	26	7	19	-
2016	25	-	25	-
2015	24	9	15	-
2014	35	8	27	-
2013	30	7	23	-
2012	40	8	31	1
2011	40	11	28	1

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupy:

- K01. Zabiegi radykalne w rakach gruczołów dokrewnych (kod produktu: 5.51.01.0010001),
- K03. Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc (kod produktu: 5.51.01.0010003),
- K55. Raki gruczołów dokrewnych z zaburzeniami czynności hormonalnej, nowotworowe zespoły wieloguczołowe oraz ektopowe wydzielanie hormonów z wyłączeniem guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i układu oddechowego (kod produktu: 5.51.01.0010055),
- K56. Guzy złośliwe gruczołowe dokrewnych bez zaburzeń czynności hormonalnej (kod produktu: 5.51.01.0010056),
- K58. Nowotwory endokrynne poza przysadką (kod produktu: 5.51.01.0010058),
- K60. Nowotwory gruczołów dokrewnych (kod produktu: 5.51.01.0010060),
- K63. Kwalifikacja do leczenia jodem radioaktywnym raka tarczycy lub ocena skuteczności leczenia z zastosowaniem rekombinowanego TSH (RHTSH) (kod produktu: 5.51.01.0010063),
- K64. Leczenie radioizotopowe nowotworów z zastosowaniem <sup>131</sup>I -meta-jodo-benzyl guanidyny (<sup>131</sup>I-MIBG) (kod produktu: 5.51.01.0010064).

Dodatkowo świadczenia stosowane u chorych z rozpoznaniem ICD-10 C73 były sprawozdawane w NFZ w ramach:

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- katalogu świadczeń odrębnych:
  - Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej (kod produktu: 5.52.01.0001424),
  - Teleradioterapia/brachyterapia i terapia izotopowa w trybie ambulatoryjnym (kod produktu: 5.52.01.0001468),
  - Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/onkologii klinicznej (kod produktu: 5.52.01.0001470),
- katalogu świadczeń radioterapii:
  - Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBQ, badanie kwalifikacyjne (kod produktu: 5.07.01.0000033),
  - Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBQ (podanie <sup>131</sup>I) (kod produktu: 5.07.01.0000034),
  - Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBQ (podanie <sup>131</sup>I meta-jodo-benzyloguanidyny) (kod produktu: 5.07.01.0000035),
  - Leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy dawkami powyżej 1000 MBQ, badanie kontrolne (kod produktu: 5.07.01.0000036),
  - Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - DOTATATE znakowane Y90 I 177 - 1850/1850 MBQ (kod produktu: 5.07.01.0000045),
  - Leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny nieoperacyjnych guzów neuroendokrynych - DOTATATE znakowane Lu<sup>177</sup> 7400 MBQ (kod produktu: 5.07.01.0000047),

Na podstawie powyższych danych oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu tarczycy. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach NFZ zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach NFZ z tytułu leczenia raka gruczołu tarczycy (NFZ 2019).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C73	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C73
2018 <sup>a</sup>	4 816	5 133	45 547,50	3 725	30 625 582,29
2017 <sup>b</sup>	45 708	50 524	69 866,42	16 729	115 181 828,12
2016 <sup>b</sup>	46 139	50 696	85 735,10	17 319	144 972 480,92
2015 <sup>c</sup>	40 900	45 689	49 586,68	12 144	103 528 334,02
2014 <sup>d</sup>	38 629	43 506	60 293,64	11 479	87 649 192,05

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C73	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C73
2013 <sup>d</sup>	34 917	40 646	57 309,62	8 505	66 844 411,80
2012 <sup>d</sup>	35 432	39 415	58 307,08	8 690	64 076 159,94
2011 <sup>d</sup>	31 376	36 105	53 428,65	6 950	35 409 602,24
2010 <sup>e</sup>	33 923	37 301	63 172,62	7 739	54 438 501,23
2009 <sup>e</sup>	32271	34 972	62 389,18	7 525	46 962 548,29

a kody produktów: 5.07.01.0000034; 5.07.01.0000036; 5.07.01.0000033; 5.07.01.0000047; 5.07.01.0000045;

b kody produktów: 5.51.01.0010001; 5.51.01.0010003; 5.51.01.0010058; 5.51.01.0010060; 5.51.01.0010063; 5.52.01.0001424; 5.52.01.0001470; 5.07.01.0000035; 5.07.01.0000034; 5.07.01.0000033; 5.07.01.0000045;

c kody produktów: 5.51.01.0010001; 5.51.01.0010003; 5.51.01.0010058; 5.51.01.0010060; 5.51.01.0010063; 5.52.01.0001424; 5.52.01.0001470;

d kody produktów: 5.51.01.0010001; 5.51.01.0010003; 5.51.01.0010055; 5.51.01.0010056; 5.51.01.0010058; 5.51.01.0010063; 5.52.01.0001424; 5.52.01.0001470; 5.52.01.0001468;

e kody produktów: 5.51.01.0010001; 5.51.01.0010003; 5.51.01.0010055; 5.51.01.0010056; 5.51.01.0010058; 5.51.01.0010063; 5.51.01.0010064; 5.52.01.0001424; 5.52.01.0001470; 5.52.01.0001468.

## 2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Chorzy na zróżnicowanego raka tarczycy doświadczają szeregu dolegliwości związanych z chorobą nowotworową, które negatywnie wpływają na ich jakość życia (przewlekłe zmęczenie, zmniejszona jakość snu, dolegliwości bólowe, wahania ciepłoty ciała, zmiany głosu) oraz skutki uboczne stosowanego leczenia. Dolegliwości te występują we wszystkich fazach leczenia, jednak u pacjentów opornych na leczenie jodem radioaktywnym przybierają większe nasilenie. W grupie tej częściej występują anemia i leukopenia, utrata uzębienia czy suchość w jamie ustnej (*Gallop 2015*).

Występujące objawy ograniczają codzienną aktywność chorych, najbardziej dotykając właśnie chorych na raka opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Dolegliwości te przekładają się na konieczność ograniczenia lub rezygnacji z aktywności takich jak nauka czy praca zawodowa (*Gallop 2015*).

Spójne dla wszystkich chorych na raka gruczołu tarczycy są problemy w relacjach: poczucie osamotnienia oraz braku zrozumienia ze strony najbliższych. Chorzy podkreślają również, iż z uwagi na brak aż tak widocznych objawów jak to ma miejsce w przypadku innych raków bywają odrzucani przez społeczeństwo osób z chorobami nowotworowymi. Powszechna wśród pacjentów chorych na DTC jest depresja, strach i stres oraz irytacja i frustracja (*Gallop 2015*).

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## 2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

U chorych na postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym często występują objawy takie jak trudności w połykaniu i oddychaniu (związane z przerzutami w obrębie szyi i płuc), dolegliwości bólowe, złamania kości i ucisk rdzenia kręgowego (*EPAR Nexavar 2014*). Ze względu na zaawansowany charakter choroby oraz brak dostępu do skutecznego leczenia u tych pacjentów następuje progresja objawów, pogorszenie jakości życia, co ostatecznie prowadzi do nieuchronnego zgonu. Należy zwrócić uwagę na dwa aspekty tego stanu klinicznego – postępujący, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy charakter schorzenia oraz oporność na leczenie jodem promieniotwórczym, co oznacza wyczerpanie opcji terapeutycznych w zaawansowanym stadium choroby i powoduje bardzo złe rokowania przy braku dostępu do zalecanego leczenia. Należy przy tym zaznaczyć, że zróżnicowany rak tarczycy zaliczanych jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2019a*), a stadium postępujące, miejscowo zaawansowane lub przerzutowe, z opornością na leczenie jodem radioaktywnym dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów.

W polskich warunkach w praktyce klinicznej przy braku finansowania zalecanej terapii leczenia ukierunkowanego molekularnie jedyną formą postępowania jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Należy podkreślić, że w ramach BSC stosowane są farmakoterapia (uzupełnianie niedoborów hormonów tarczycy, podawanie bisfosfonianów, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów), paliatywna radioterapia i świadczenia ambulatoryjne. Leczenie to ma więc charakter paliatywny, a jego celem jest głównie znoszenie dolegliwości bólowych. Postępowanie takie przyczynia się do znacznego spadku jakości życia pacjentów, ich wycofania się z rynku pracy i życia społecznego.

Z uwagi na powyższe w leczeniu tej grupy chorych istnieje wciąż niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu do zalecanej terapii umożliwiającej leczenie aktywne, wydłużającej czas do progresji choroby i przeżycie całkowite. W chwili obecnej na terenie Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa leki do stosowania u chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym: sorafenib i lenwatinib, oba należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Spośród nich w ostatnich latach sorafenib podlegał ocenie przez AOTMiT na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wszystkich trzech podtypach histologicznych składających się na zróżnicowanego raka tarczycy, tj. we wskazaniach: rak brodawkowy, rak pęcherzykowy, rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a) i w każdym z przypadków otrzymał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania (*AOTMiT 51/2018*), (*AOT-*

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

*MiT 31/2019*), (*AOTMiT 37/2019*). Dodatkowo wskazuje to na silne, niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii sorafenibem stanowiłoby bezpośrednią odpowiedź na oczekiwania pacjentów, ich rodzin i środowiska medycznego, zapewniając dostęp do zalecanej terapii umożliwiającej wydłużenie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego tej licznej grupie chorych.

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego, sorafenib wskazany jest do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (*ChPL Nexavar 2019*).

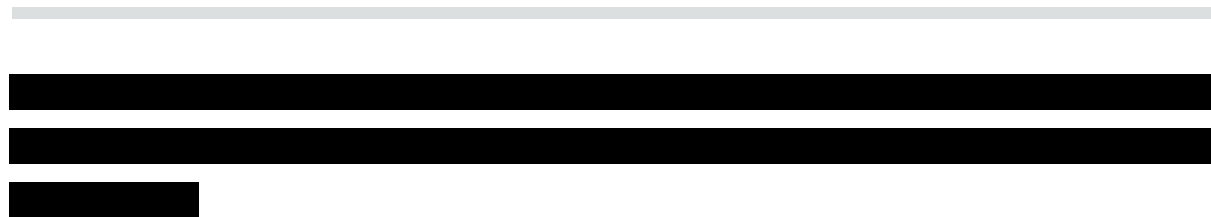
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 4 Liczebność populacji docelowej

Za najbardziej wiarygodne źródło oszacowania dla liczebności populacji docelowej uznano opinie ekspertów przedstawione na potrzeby opracowań w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar® (*OP Nexavar 2018, OP Nexavar 2019, OP Nexavar 2019a*). Wartości podane przez ekspertów przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Liczebność chorych na DTC opornego na leczenie jodem promieniotwórczym (*OP Nexavar 2018, OP Nexavar 2019, OP Nexavar 2019a*).

Rozpoznanie	Liczba chorych
Rak brodawkowy	100
Rak pęcherzykowy tarczycy	35
Rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a)	10
<b>łącznie (rak zróżnicowany)</b>	<b>145</b>

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT szacuje się, że liczebność populacji polskich chorych, którzy mogliby przyjmować sorafenib wynosiłaby łącznie około 145 chorych. To oszacowanie wydaje się najbardziej wiarygodne w kontekście przeprowadzenia analizy wpływu na budżet płatnika, uwzględniającej możliwą refundację produktu Nexavar®.

## 5 Opis ocenianej interwencji – Nexavar® (sorafenib)

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Nexavar został dopuszczony do obrotu 19 lipca 2006 r., początkowo w leczeniu raka nerkowokomórkowego. 25 kwietnia 2014 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* rozszerzył zakres wskazań rejestracyjnych o leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. We wspomnianym wskazaniu Nexavar uzyskał status leku sierociego (*Orphanet 2019*).

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 11.06.2019 r. (*ChPL Nexavar 2019*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib).

Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/342/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lipca 2011
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11.06.2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej

#### Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)	
Kod ATC	L01XE05
Dostępne preparaty	Nexavar 200 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu)
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwiangiogenne.</p> <p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza <i>in vitro</i>. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.</p>
	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie i dystrybucja</u></p> <p>Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38 - 49 % w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30 % mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo. Średnie wartości <math>C_{max}</math> i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi <i>in vitro</i> 99,5 %. Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik <i>peak to trough</i> dla średnich wartości stężeń jest mniejszy niż 2. Stężenie stacjonarne sorafenibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę oceniano u pacjentów z DTC, RCC i HCC. Największe średnie stężenie obserwowano u pacjentów z DTC (około dwukrotności stężenia obserwowanego u pacjentów z RCC i HCC), pomimo dużej zmienności pośród wszystkich rodzajów nowotworów. Przyczyna zwiększonego stężenia leku u pacjentów z DTC jest nieznana.</p>
	<p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p> <p>Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25 - 48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%. Sorafenib stanowi około 70 - 85 % krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydyno-N-tlenek, wykazujący <i>in vitro</i> aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9 - 16 % krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym. Po</p>

## Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)

doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96 % tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77 % dawki było wydalone z kałem i 19 % z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51 % podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu co wskazuje, że wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

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

*Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.

*Rasa*

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

*Niewydolność nerek*

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

*Niewydolność wątroby*

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

- **Rak wątrobowokomórkowy:** Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego
- **Rak nerkowokomórkowy:** Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.
- **Zróżnicowany rak tarczycy:** Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

## Wskazanie

## Dawkowanie i sposób podawania

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

## Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



## Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)

**Dawkowanie**

Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

**Dostosowanie dawkowania**

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200 mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

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

**Sposób podawania**

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

**Nexavar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

**Toksyczność dermatologiczna**

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

**Nadciśnienie tętnicze**

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

**Hipoglikemia**

Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

**Krwotok**

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

**Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał**

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

**Wydłużenie odcinka QT**

Wykazano, że sorafenib wydłuża odcinek QT/QTc, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

## Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)

pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwartmyczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

#### Perforacja przewodu pokarmowego

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

#### Niewydolność wątroby

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

#### Jednoczesne podawanie warfaryny

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

#### Powikłania gojenia się ran

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Interakcje lekowe

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

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem.

Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib)

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

**Ostrzeżenia dotyczące poszczególnych chorób**Zróżnicowany rak tarczycy (DTC, ang. *Differentiated thyroid cancer*)

Przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest, aby lekarze dokładnie ocenili rokowanie każdego pacjenta uwzględniając maksymalny rozmiar guza, objawy związane z chorobą i tempo progresji. Leczenie podejrzewanych działań niepożądanych leku może wymagać tymczasowego przerwania lub zmniejszenia dawki sorafenibu. W badaniu 5 (patrz punkt 5.1) u 37% pacjentów przerwano leczenie, a u 35% zmniejszono dawkę sorafenibu już w cyklu 1 leczenia. Zmniejszenie dawki leku było tylko częściowo skuteczne w łagodzeniu działań niepożądanych. Z tego powodu zalecana jest ponowna ocena korzyści i ryzyka z uwzględnieniem aktywności przeciwnowotworowej i tolerancji leku.

Krwotok w przebiegu DTC

Ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia, przed podaniem sorafenibu pacjentom z DTC należy zastosować leczenie miejscowe w przypadku nacieków w tchawicy, oskrzelach i przetyku.

Hipokalcemia w DTC

Podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia wapnia we krwi. W badaniach klinicznych hipokalcemia występowała częściej i miała większe nasilenie u pacjentów z DTC, zwłaszcza z niedoczynnością przytarczyc w wywiadzie, w porównaniu z pacjentami z rakiem nerkowokomórkowym lub wątrobowokomórkowym. Hipokalcemia w 3 i 4 stopniu nasilenia występowała u 6,8% i 3,4% pacjentów z DTC leczonych sorafenibem. W przypadku ciężkiej hipokalcemii powinna ona zostać wyrównana w celu zapobiegania powikłaniom, takim jak wydłużenie odcinka QT lub *torsade de pointes*.

Supresja TSH w DTC W badaniu 5 obserwowano zwiększenie stężenia TSH powyżej 0,5 mU/l u pacjentów leczonych sorafenibem. Podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia TSH.

Rak nerkowokomórkowy

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

Informacja o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

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

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Nexavar jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18)” (załącznik B.3.),
- „Leczenie raka wątrobokomórkowego (ICD-10 C22.0)” (załącznik B.5.),
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (załącznik B.10.) (MZ 27/06/2019).

## 6 Rekomendacje agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Nexavar był poddany ocenie przez AOTMiT w 2015 r. na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)” w ramach programu lekowego. Prezes AOTMiT wydając negatywną rekomendację wskazywał na niepewność oszacowania efektywności klinicznej oraz kosztowej terapii (AOTMiT 9/2015).

W 2018 r. i 2019 r. Nexavar podlegał ocenie przez AOTMiT na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych tj. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach:

- rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73),
- rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73),
- rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a) tarczycy (ICD-10: C73),

w każdym z przypadków rekomendując finansowanie sorafenibu.

Należy zauważyć, że w trakcie prac Analitycy Agencji opierali się na dowodach naukowych pochodzących głównie z badania *DECISION*, które przedstawiono już w trakcie pierwszego z procesów oceny, uznając je za wiarygodną podstawę do wydania decyzji o refundacji sorafenibu. [REDACTED]

W 2019 r. do AOTMiT wpłynęło również zlecenie MZ dotyczące zasadności refundacji terapii sorafenibem w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (AOTMiT 113/2019). Finansowanie sorafenibu w tym wskazaniu zostało zaopiniowane negatywnie (AOTMiT 49/2019, AOTMiT 182/2019). W opinii wskazano, że sorafenib jest oceniany w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach wskazania poza rejestracyjnego (*off-label*), ponadto technologia ta nie jest zalecana przez wytyczne kliniczne w leczeniu chorych z tym rozpoznaniem (AOTMiT 49/2019).

Szczegółowe informacje dotyczące przeprowadzonych ocen zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wcześniejsze oceny AOTM/AOTMiT dotyczące sorafenibu.

Nr i data wydania dokumentu	Stanowisko/opinia Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Ocena na podstawie art. 35 ust. 1 Ustawy o refundacji</b>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.	<p><b>Stanowisko</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki, 112 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990588169, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Lek Nexavar(sorafenib) należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i z mieszanym powodzeniem stosowany jest w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym oraz zaawansowanym raku nerki. Próbuje się go też stosować w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy, ale ten drogi lek nie zwycięża choroby, tylko najwyżej przedłuża przeżycie bez progresji, powodując u większości leczonych ciężkie objawy niepożądane, prowadzące u ¼ leczonych do przerwania kuracji. Umiarkowanej jakości dowody naukowe nie potwierdzają przekonującej skuteczności klinicznej sorafenibu w porównaniu ze zwykłym leczeniem wspomagającym (<i>best supportive care</i>) i nie uzasadniają wysokich kosztów terapii, znacznie przekraczających próg kosztowej efektywności dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.	<p><b>Rekomendacja</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar</p>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nr i data wydania dokumentu	Stanowisko/opinia Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM/AOTMiT
(AOTMiT 9/2015)	<p>(sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73)</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz uwzględniając wyniki oceny technologii medycznej, które wskazują na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego związanego z zastosowaniem leku Nexavar w terapii zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii, wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją leku Nexavar. Za negatywną rekomendacją przemawia również wysoka niepewność oszacowań populacji kwalifikującej się do leczenia, przedstawiona w analizie wpływu na budżet płatnika, oparta wyłącznie na przypadkach nowych zachorowań, bez odniesienia się do aktualnej chorobowości zróżnicowanego raka tarczycy. Zaplanowanie realizacji świadczenia w oparciu o niedoszacowaną prognozę wpływa na ograniczenie równej dostępności do świadczeń dla wszystkich pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia.</p>
<b>Ocena na podstawie art. 47 f ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</b>	
<b>Wskazanie: rak brodawkowy tarczycy</b>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r. (AOTMiT 327/2018)</p>	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy, wyłącznie w przypadku oporności na leczenie jodem radioaktywnym.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. (AOTMiT 51/2018)</p>	<p><b>Opinia AOTMiT</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>
<b>Wskazanie: rak pęcherzykowy tarczycy</b>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r. (AOTMiT 89/2019)</p>	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73), pod warunkiem zastosowania ceny sorafenibu nie wyższej niż w programach lekowych.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. (AOTMiT 31/2019)</p>	<p><b>Opinia AOTMiT</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>
<b>Wskazanie: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy</b>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ra-</p>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Nr i data wydania dokumentu	Stanowisko/opinia Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM/AOTMiT
(AOTMiT 131/2019)	mach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta, którego nieskutecznie leczono chirurgicznie oraz jodem-131.
Opinia AOTMiT nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. (AOTMiT 37/2019)	<p><b>Opinia AOTMiT</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>
<b>Wskazanie: rak rdzeniasty tarczycy</b>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 24 czerwca 2019 r. (AOTMiT 182/2019)	<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).</p>
Opinia AOTMiT nr 49/2019 z dnia 25 czerwca 2019 r. (AOTMiT 49/2019)	<p><b>Opinia AOTMiT</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Nexavar w leczeniu raka gruczołu tarczycy (ICD-10 C73) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróznicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania sorafenibu odnaleziono na stronach NICE, AWMSG, SMC, HAS, CADTH i PBAC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.07.2019 r.

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Nexavar.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2018	pozytywna	Wskazanie: leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym pęcherzykowego, brodawkowego lub z komórek Hürthle'a) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2018	pozytywna	Przyjęto rekomendację NICE. Wskazanie: leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym pęcherzykowego, brodawkowego lub z komórek Hürthle'a) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2015	pozytywna	Wskazanie: leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2015	pozytywna	Wskazanie: leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego, pęcherzykowego, z komórek Hürthle'a), opornego na leczenie jodem radioaktywnym.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2015	negatywna	Wskazanie: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy, z progresją po leczeniu jodem radioaktywnym.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2014	negatywna	Wskazanie: leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym.
		marzec 2015	odroczone	
		lipiec 2015	odroczone	
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	bd.
Nowa	<i>Pharmacology and Therapeutics Advi-</i>	bd.	bd.	bd.

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Zelandia	<i>sory Committee</i> (PTAC)			
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	bd.	bd.	bd.

Eksperti brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* w 2018 r. wydali pozytywną rekomendację refundacyjną dla sorafenibu i lenwatynibu, które są zalecane jako opcje leczenia postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy (w tym pęcherzykowego, brodawkowatego lub z komórek Hürthle'a) u dorosłych pacjentów, opornych na leczenie jodem radioaktywnym, tylko w przypadku:

- braku uprzedniego stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej;
- przerwania terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od jej rozpoczęcia ze względu na wystąpienie toksyczności (szczególnie, w przypadku braku reakcji na modyfikację dawkowania) (NICE 2018).

Rekomendacja wydana przez NICE została następnie zaadoptowana przez walijską agencję HTA *All Wales Medicines Strategy Group*. Początkowo, w związku z brakiem stosownej dokumentacji wymaganej od Podmiotu odpowiedzialnego eksperci agencji wydali negatywną rekomendację (AWMSG 2018).

W 2015 r. eksperci *Scottish Medicines Consortium* wydali pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania sorafenibu w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wydając rekomendację eksperci podkreślili, iż leczenie za pomocą produktu doprowadziło do znamienego wydłużenia przeżycia bez progresji. W rekomendacji uwzględniono możliwość zastosowania *Patient Access Scheme*, poprawiającego efektywność kosztową terapii (SMC 2015).

Francuska agencja HTA *Haute Autorité de Santé* w 2015 r. zarekomendowała objęcie refundacją na poziomie 100% leku Nexavar we wskazaniu leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego, pęcherzykowego, z komórek Hürthle'a), opornego na leczenie jodem radioaktywnym. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu, SMR*) Komisja Przejrzystości (*Commission de la Transparence*) wskazywała, że faktyczna korzyść wynikająca ze stosowania terapii sorafenibem jest znacząca. W trakcie oceny poprawy rzeczy-

#### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

wistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR) biorąc pod uwagę brak wykazanego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz spadek jakości życia chorych, z jednoczesnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji i przy braku alternatywnego postępowania medycznego uznano, że stosowanie leku przynosi dodatkowe korzyści w populacji docelowej (poziom IV wg. ASMR) (*HAS 2015*).

W tym samym roku eksperci *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) w ramach kanadyjskiej agencji HTA *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydali negatywną rekomendację dotyczącą finansowania sorafenibu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy, z progresją po leczeniu jodem radioaktywnym. Wydając rekomendację eksperci wskazywali na niepewność w oszacowaniu dodatkowej korzyści zdrowotnej w porównaniu do placebo oraz brak efektywności kosztowej leczenia. W dokumencie zaznaczono, iż w badaniu oceniającym sorafenib uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, z jednoczesnym obserwowanym spadkiem jakości życia chorych oraz zauważalną toksycznością terapii. Jednocześnie eksperci wyraźnie podkreślili istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej wśród chorych, zaznaczając, iż wprowadzenie do schematu leczenia sorafenibu stanowiłoby bezpośrednią odpowiedź na oczekiwania pacjentów (*CADTH 2015*).

Sorafenib był kilkakrotnie oceniany przez australijską agencję *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Pierwsza ocena, przypadająca na lipiec 2014 r., dotyczyła wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Wniosek o objęcie finansowaniem został odrzucony, z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowania efektywności kosztowej terapii (związaną z suboptymalnie zdefiniowaną populacją docelową, brakiem wyników przeżycia całkowitego i pogorszeniem jakości życia w trakcie leczenia) (*PBAC 2014*). W ponownej ocenie w marcu 2015 r. odroczone wydanie decyzji, powołując się na dalszy brak wiarygodnego oszacowania efektywności kosztowej leku i oczekując obniżenia ceny leku, proponowania mechanizmu RSS (z ang. *risk-sharing scheme*) oraz przeprowadzenia dodatkowych analiz wrażliwości. Należy zauważyć, że w swojej opinii eksperci powoływali się również na dodatkowe analizy przedstawione przez wnioskodawcę, które uwzględniały dopasowanie OS ze względu na *cross-over* stosowane w badaniu *DECISION* (*PBAC 2015*). Również w kolejnej ocenie przeprowadzonej w listopadzie 2015 r. odroczone wydanie rekomendacji, podtrzymując powyższą argumentację. Jedną z propozycji przedstawionych przez ekspertów PBAC było zawężenie populacji docelowej do chorych o szczególnie wysokim ryzyku tj. objawowych, z szybką progresją choroby, w wieku poniżej 45 lat. Dodatkowo

---

wskazano, iż zgodnie z opinią przedstawioną przez *Endocrine Society of Australia* terapia sorafenibem powinna być kontynuowana aż do momentu wyczerpania korzyści klinicznych tj. do momentu progresji choroby – jak zauważano, w scenariuszu przedstawionym przez Wnioskodawcę odpowiadającym tej sytuacji, terapia sorafenibem nie była efektywna kosztowo (*PBAC 2015a*).

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie, wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

We wszystkich odnalezionych dokumentach prezentujących krajowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wskazywano sorafenib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (Jarzqb 2018, NCCN 1.2019, CSCO 2019, Pacini 2018, NCI 2018, Haugen 2016). Obok sorafenibu, w wytycznych wskazuje się również inny inhibitor kinazy tyrozynowej – lenwatinib (Jarzqb 2018a, NCCN 1.2019). W najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* lenwatinib określony został jako terapia preferowana w stosunku do sorafenibu (NCCN 1.2019). W przypadku braku dostępu do leczenia ukierunkowanego molekularnie zaleca się włączenie chorego do badań klinicznych.

Oba produkty lecznicze zostały zarejestrowane do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego (brodawkowatego/pęcherzykowego/z komórek Hürthle'a) raka tarczycy. Należy jednak podkreślić, że lenwatinib nie jest finansowany ze środków publicznych dla pacjentów polskich, a więc nie stanowi refundowanego komparatora dla ocenianego produktu leczniczego i nie jest istniejącą praktyką kliniczną w polskich warunkach. W przeciwieństwie do sorafenibu nie był również rozpatrywany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C73 refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina (MZ 27/06/2019). Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C73

### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

obejmuje szerszą grupę wskazań określonych wspólną nazwą „Nowotwór złośliwy tarczycy”, obejmującą różne typy oraz wszystkie stadia zaawansowania choroby. Ponadto, odnalezione wytyczne wskazują na brak udokumentowanych naukowo wskazań do stosowania chemioterapii w terapii zróżnicowanego raka tarczycy.

Warto zaznaczyć, że w ramach poprzedniej oceny przez AOTMiT wybór BSC jako komparatora dla sorafenibu został uznany za zasadny (AOTMiT 41/2014).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), zasadnym wydaje się przyjęcie najlepszego postępowania objawowego (BSC, z ang. *best supportive care*) jako najlepszego komparatora dla sorafenibu w leczeniu chorych z opornym na leczenie jodem radioaktywnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy. Lenwatinib, pomimo potencjalnej możliwości zastosowania go w ocenianych wskazaniach wynikającej z zakresu wskazania rejestracyjnego, nie stanowi właściwego komparatora dla sorafenibu, gdyż nie jest technologią refundowaną, stanowiącą istniejącą praktykę kliniczną, nie był też oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

- wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – farmakoterapia,
- „Katalogu radioterapii” i „Katalogu świadczeń odrębnych” – radioterapia paliatywna
- „Katalogu Zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnnych (ASDK)” – badania medycyny nuklearnej, badania tomografii komputerowej (TK), badania rezonansu magnetycznego (RM)
- „Katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie” – badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)
- „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” – porady ambulatoryjne (wliczając badania laboratoryjne).

Leczenie pacjentów chorujących na zaawansowanego raka tarczycy, bez możliwości leczenia operacyjnego może być ponadto realizowane w ramach leczenia szpitalnego, refundowanego ze środków publicznych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów K55 (kod świadczenia 5.51.01.0010055) oraz K56 (kod świadczenia 5.51.01.0010056).

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Tradycyjna ocena terapii onkologicznych, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *overall survival*) oraz **przeżycie wolne od progresji** (PFS, z ang. *progression-free survival*). Zgodnie z wytycznymi EMA ocena PFS powinna być oparta na kryteriach radiologicznych np. RECIST (EMA 2017). Należy zauważyć, że możliwość *cross-over* po progresji dostępna dla chorych z grupy kontrolnej, jakkolwiek uzasadniona z etycznego punktu widzenia, może wpływać na wyniki oceny OS. Z tego względu w analizach zostaną uwzględnione również wyniki oceny tego punktu końcowego, w których zastosowano statystyczne metody dopasowania krzywych przeżycia. Należy również zauważyć, że w przypadku chorych na raka gruczołu tarczycy odnotowuje się stosunkowo długo okres przeżycia. Przykładowo w badaniu *Iwasaki 2019* mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 5,61 lat (95% CI: 2,18; 9,04) wśród pacjentów nieleczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych i aż 22,2 lata (95% CI: 8,85; 35,57) wśród chorych stosujących ten rodzaj leczenia. Z uwagi na powyższe zasadna jest ocena PFS, gdyż spodziewany czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie OS byłby zdecydowanie dłuższy niż w przypadku OS.

Oceniony zostanie również **czas do progresji choroby** (TTP, z ang. *time to progression*).

W ocenie należy uwzględnić również **odpowiedź na leczenie** ocenianą, podobnie jak PFS, zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami np. RECIST (EMA 2012). Ocenie zostanie poddana zarówno **obiektywna odpowiedź na leczenie** (ORR, z ang. *objective response rate*), jak i **kontrola choroby** (DCR, z ang. *disease control rate*).

Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić punkty końcowe typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*) tj. ocenę **jakości życia** (kwestionariusze FACT-G i EQ-5D) oraz **bezpieczeństwo terapii** (EMA 2016).



## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nexavar stosowanego w leczeniu chorych na postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym w ramach proponowanego programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących sorafenibu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 22. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy (DTC), opornym na leczenie jodem radioaktywnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z niezróżnicowanym rakiem tarczycy lub rakiem rdzeniastym tarczycy</li> <li>dopuszczano udział pacjentów ze słabo zróżnicowanym rakiem tarczycy (PDTC, <i>poorly differentiated thyroid carcinoma</i>) jako część grupy DTC, w przypadku braku możliwości wyróżnienia docelowej podgrupy DTC</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>sorafenib w monoterapii stosowany zgodnie z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sorafenib w dawkowaniu innym niż w ChPL</li> <li>inne interwencje, w tym stosowane u części ocenianej populacji, bez możliwości wyróżnienia podgrupy leczonej sorafenibem</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo/najlepsze leczenie objawowe (BSC) (grupa kontrolna nie była wymagana w przypadku badań bez randomizacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane komparatory</li> </ul>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP),</li> <li>• odpowiedź na leczenie (radiologiczna), obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby</li> <li>• ocena jakości życia</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej (retrospektywne lub prospektywne), badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych prezentujące dodatkowe lub uaktualnione dane do włączonych badań RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• Abstrakty doniesień konferencyjnych nie związane z uwzględnionymi badaniami RCT</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nexavar® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu.

W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie radioaktywnym jodem ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Nexavar® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Nexavar® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia sorafenibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle’a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” z zastosowaniem produktu Nexavar®.

W pierwszej kolejności, na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, badań klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikuja-

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

cych się do programu lekowego z zastosowaniem leku Nexavar®. W oparciu o zgromadzone dane należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, jak również koszty rutynowej opieki (BSC), a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

## 10 Załączniki

### 10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

#### 10.1.1 Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy”

Rekomendacje oparto na systemie ADAPTE. System ten zakłada, że ocenia się każde zalecenie pod względem jego siły (SoR, *Strength of Recommendation*) — dwustopniowo G1 i G2, a dodatkowa ocena zalecenia dotyczy jakości danych je wspierających. W przypadku ostatniego z punktów w wytycznych dodano stopień trzeci, najniższy względem jakości danych, kiedy zalecenie oparte było na polskim konsensusie (PolCon).

Tabela 23. Ocena siły zaleceń w rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” (Jarzqb 2018a).

Siła zalecenia SoR		Interpretacja kliniczna
G1	Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.	To zalecenie można zastosować bez żadnych wątpliwości. Przyniesie ono korzyść w stosunku do większości chorych i w większości przypadków
G2	Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.	Ten stopień zalecenia oznacza, że lekarz leczący musi analizować, czy jego pacjent odniesie korzyść z tego zalecenia. W analizie należy uwzględnić jakość danych, na których zalecenie jest oparte, oraz sytuację chorego. Lekarz leczący winien także właściwie ocenić swoje kompetencje w podejmowaniu decyzji.
Jakość danych wspierających zalecenie QoE		
+++	Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji	
++	Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski	
+	Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych	
PolCon	Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie)	

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

### 10.1.2 Chinese Society of Clinical Oncology

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 24. Kategorie jakości dowodów wg CSCO (CSCO 2019a)

Kategoria	Poziom jakości	Źródło	Konsensus ekspertów CSCO
1A	Wysoka	W oparciu o dane z prawidłowo przeprowadzonych metaanaliz i/lub badań RCT na dużą skalę	Osiągnięto konsensus na poziomie $\geq 80\%$
1B	Wysoka	W oparciu o dane z prawidłowo przeprowadzonych metaanaliz i/lub badań RCT na dużą skalę	Osiągnięto konsensus na poziomie 60-80%, minimalne niezgodności
2A	Względnie niska	W oparciu o dane z metaanaliz, badań RCT na małą skalę, prawidłowo przeprowadzonych badań retrospektywnych na dużą skalę i/lub badań kliniczno-kontrolnych	Osiągnięto konsensus na poziomie $\geq 80\%$
2B	Względnie niska	W oparciu o dane z metaanaliz, badań RCT na małą skalę, prawidłowo przeprowadzonych badań retrospektywnych a dużą skalę i/lub badań kliniczno-kontrolnych	Osiągnięto konsensus na poziomie 60-80%, minimalne niezgodności
3	Niska	W oparciu o jednoramienne badania kliniczne, opisy przypadków i/lub opinie ekspertów	Nie osiągnięto konsensusu (< 60%), znaczne niezgodności

Tabela 25. Stopień rekomendacji wg CSCO (CSCO 2019a).

Stopień rekomendacji	Kryteria
Rekomendacja 1	Jakość dowodów st. 1A lub niektóre dowody st. 2A (jeśli wysoka zgodność panelu ekspertów)
Rekomendacja 2	Jakość dowodów st. 1B i niektóre dowody w st. 2A (jeśli uzyskały satysfakcjonującą zgodność wśród ekspertów)
Rekomendacja 3	Jakość dowodów w st. 2B i 3
Brak rekomendacji	Dostępne są dowody o braku korzyści lub szkodliwości danego leku/technologii medycznej

### 10.1.3 National Comprehensive Cancer Network

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN (NCCN 1.2019).

Klasyfikacja dowodów naukowych i konsensus	
1	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości
2A	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
2B	Konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
3	Brak konsensusu ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach jakiegokolwiek jakości

### 10.1.4 Konsensus ekspertów włoskich

W wytycznych nie opisano klasyfikacji siły zaleceń i dowodów naukowych.

### 10.1.5 American Thyroid Association

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych ATA (Haugen 2016).

Siła rekomendacji	
Silna	potencjalne korzyści wyraźnie przeważają nad szkodami
Słaba	korzyści równoważą szkody
Bez rekomendacji	korzyści i ryzyko niemożliwe do oceny

## 10.2 Skale i kwestionariusze

### 10.2.1 Kwestionariusz FACT-G

Kwestionariusz FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) składa się z pytań dotyczących 4 obszarów, tj. dobrostan fizyczny, dobrostan rodzinny/socjalny, dobrostan emocjonalny oraz dobrostan funkcjonalny. Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4, a łączna liczba punktów możliwych do uzyskania wynosi 28. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Wzrost w FKSI-10 oraz FACT-G na poziomie  $\geq 4$  punkty oznacza lepszą odpowiedź, zmiana w przedziale od -3,99 do 3,99 oznacza taką samą odpowiedź, a zmiany na poziomie  $\leq -4$  lub wystąpienie zgonu/progresji choroby oznaczają pogorszenie (*Cella 2006*).

### 10.2.2 Kwestionariusz EQ-5D

EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS.

Opisowy system EQ-5D dotyczy pięciu niezależnych wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 - umiarkowany problem, 3 - ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta.

EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia (*Rabin 2001*).





ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## 10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA NAUKOWA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OPIS PROBLEMU]	opis problemu decyzyjnego
[OPIS PROBLEMU]	opis problemu decyzyjnego
[ZAKRES ANALIZ]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[LICZEBNOŚĆ POPULACJI]	liczebność populacji docelowej
[LICZEBNOŚĆ POPULACJI]	liczebność populacji docelowej

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 i ICD-11 raka gruczołu tarczycy ( <i>ICD-10 2016, ICD-11 2019</i> ).....	15
Tabela 2. Klasy wyników badania BAC gruczołu tarczycy ( <i>Herman 2013, Jarzqb 2018a</i> ).....	17
Tabela 3. Klasyfikacja TNM wg AJCC/UICC 2017, edycja VIII ( <i>Jarzqb 2018a</i> ).....	19
Tabela 4. Klasyfikacja TNM wg AJCC/UICC 2017, edycja VIII – stopnie zaawansowania klinicznego ( <i>Jarzqb 2018a</i> ). .....	19
Tabela 5. Rokowanie u chorych na raka gruczołu tarczycy w podziale na typy histologiczne nowotworu ( <i>EPAR Nexavar 2014</i> ).....	20
Tabela 6. Zachorowania i zgony na raka gruczołu tarczycy w Polsce w latach 2010-2016 ( <i>KRN 2019</i> ). ....	21
Tabela 7. Udział poszczególnych typów histologicznych raka gruczołu tarczycy.....	22
Tabela 8. Liczebność chorych na DTC opornego na leczenie jodem promieniotwórczym ( <i>OP Nexavar 2018, OP Nexavar 2019, OP Nexavar 2019a</i> ).....	22
Tabela 9. Charakterystyka terapii celowanych molekularnie stosowanych u chorych opornych na leczenie jodem promieniotwórczym. ....	26
Tabela 10. Zakres wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych LutaPol i Lutathera ( <i>ChPL LutaPol 2018, ChPL Lutathera 2019</i> ). ....	28
Tabela 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące terapii systemowych w leczeniu RAIr-DTC ( <i>CSCO 2019</i> ).....	31
Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	33
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C73 ( <i>ZUS 2019</i> ). ....	35
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C73 ( <i>ZUS 2019</i> ).....	36
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem gruczołu tarczycy ( <i>ZUS 2019</i> ).....	36
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 ( <i>ZUS 2019</i> ). ....	38
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach NFZ z tytułu leczenia raka gruczołu tarczycy ( <i>NFZ 2019</i> ). ....	39
Tabela 18. Liczebność chorych na DTC opornego na leczenie jodem promieniotwórczym ( <i>OP Nexavar 2018, OP Nexavar 2019, OP Nexavar 2019a</i> ).....	45
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji - Nexavar® (sorafenib). ....	46
Tabela 20. Wcześniejsze oceny AOTM/AOTMiT dotyczące sorafenibu. ....	54
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Nexavar. ..	57
Tabela 22. Kryteria PICOS.....	65
Tabela 23. Ocena siły zaleceń w rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” ( <i>Jarzqb 2018a</i> ). ....	69
Tabela 24. Kategorie jakości dowodów wg CSCO ( <i>CSCO 2019a</i> ) .....	70
Tabela 25. Stopień rekomendacji wg CSCO ( <i>CSCO 2019a</i> ).....	70

### Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

---

Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN ( <i>NCCN 1.2019</i> ). .....	71
Tabela 27. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych ATA ( <i>Haugen 2016</i> ). .....	71
Tabela 28. Program lekowy „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym [z komórek Hürthle’a]) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73) ( <i>AOTMiT 41/2014</i> ).....	73

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 11/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Nexavar (sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”.
- AOTMiT 113/2019** Zlecenie MZ 113/2019. Nazwa produktu leczniczego/świadczania: Nexavar, sorafenib, tabletki à 200 mg, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Wskazanie: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).
- AOTMiT 131/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD-10: C73)
- AOTMiT 132/2018** Zlecenie MZ 132/2018. Nazwa produktu leczniczego/świadczania: Caprelsa, vandetanibum, tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN: 5909990935444; Caprelsa, vandetanibum, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN: 5909990935437, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”. Wskazanie: leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73).
- AOTMiT 152/2018** Zlecenie MZ 152/2018. Nazwa produktu leczniczego/świadczania: 177 Lu-DOTATATE, 177 Lu oxodotreotide, roztwór, we wskazaniu: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wskazanie: nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10: C73).
- AOTMiT 168/2017** Zlecenie MZ nr 168/2017. Nazwa produktu leczniczego/świadczania: Caprelsa, vandetanib, tabletki à 300 mg we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wskazanie: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73).
- AOTMiT 182/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 182/2019 z dnia 24 czerwca 2019 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>  
Data ostatniego dostępu: 01.04.2019
- AOTMiT 26/2019** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.26.2019.

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- AOTMiT 31/2019** Opinia nr 31/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD 10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- AOTMiT 327/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy.
- AOTMiT 34/2019** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.34.2019
- AOTMiT 37/2019** Opinia nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
- AOTMiT 41/2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-41/2014.
- AOTMiT 47/2018** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.47.2018
- AOTMiT 49/2019** Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 49/2019 z dnia 25 czerwca 2019 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy (ICD-10: C73).
- AOTMiT 51/2018** Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- AOTMiT 53/2015** Zlecenie MZ nr 53/2015. Nazwa produktu leczniczego/świadczania: Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), EAN 5909991185732 w ramach programu lekowego "Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73).
- AOTMiT 89/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73).
- AOTMiT 9/2015** Rekomendacja Prezesa AOTM nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), 200 mg, tabletki powlekane, 112 tabl., we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C 73) w ramach programu lekowego.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Sorafenib (Nexavar®). Reference No. 1416.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1416>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.

- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nexavar for Metastatic Progressive Differentiated Thyroid Carcinoma. Project Number: pCODR 10049.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.cadth.ca/nexavar-metastatic-progressive-differentiated-thyroid-carcinoma-details>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- Cella 2006** Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, George J, Bro WP, Kelly C, Bukowski R. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol.* 2006;4(4):191-9.
- ChPL Lenvima 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima.  
Dostępne on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- ChPL LutaPol 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego LutaPol.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- ChPL Lutathera 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera.  
Dostępne on-line pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lutathera>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- ChPL Nexavar 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar.  
Dostępne on-line pod adresem:  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h342.htm?fbclid=IwAR03FvYIFsVj-cH4wkLctq6WGSQMqR3TjQV9-5h4Rk7eA49pj1uw4ntecvrU>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- CSCO 2019** Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/ recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer working group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for persistent/ recurrent and metastatic differentiated thyroid cancer 2018 (English version). *Chin J Cancer Res* 2019;31(1):99-116. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.06
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.

- EMA 2016** European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016. EMA/CHMP/292464/2014  
Dostępne on-line pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- EPAR Nexavar 2014** European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Nexavar. Procedure no.: EMEA/H/C/000690/II/0035. London, 25 April 2014.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- Gallop 2015** Gallop K, Kerr C, Simmons S, Mclver B, Cohen EE. A qualitative evaluation of the validity of published health utilities and generic health utility measures for capturing health-related quality of life (HRQL) impact of differentiated thyroid cancer (DTC) at different treatment phases. Qual Life Res. 2015; 24(2):325-38.
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé. NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase. Avis de la CT du 03 juin 2015.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-proteine-kinase](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-proteine-kinase)  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- Haugen 2016** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
- Haugen 2016** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
- Herman 2013** Herman K, Jarzab M, Fijolek-Warszewska A, Hadkiewicz-Junak D, Jarzab B, Kawecki A, Krzakowski M, Luboiński G, Olszewski W, Wysocki W. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- ICD-10 2016** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C73>

Nexvar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Data ostatniego dostępu: 16.05.2019 r.

**ICD-11 2019**

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 04 / 2019).

Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1290583069/mms/other>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2019 r.

**Iwasaki 2019**

Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, Hatori S, Toda S, Masudo K. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5292-5300.

**Jarząb 2018**

Jarząb B, Placzkiewicz-Jankowska. Choroby tarczycy. W: Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018: 1344-1353.

**Jarząb 2018a**

Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, Bağlaj M, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bednarczuk T, Bossowski A, Buziak-Bereza M, Chmielik E, Cichocki A, Czarniecka A, Czepczyński R, Dzieciotł J, Gawlik T, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Jażdżewski K, Jurecka-Lubieniecka B, Kalemba M, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Klencki M, Kos-Kudła B, Kotecka-Blicharz A, Kowalska A, Krajewska J, Kropińska A, Kukulska A, Kulik E, Kułakowski A, Kuzdak K, Lange D, Ledwon A, Lewandowska-Jabłońska E, Łącka K, Michalik B, Nasierowska-Guttmejer A, Nauman J, Niedziela M, Małecka-Tendera E, Oczko-Wojciechowska M, Olczyk T, Paliczka-Cieślak E, Pomorski L, Puch Z, Roskosz J, Ruchała M, Rusinek D, Sporny S, Stanek-Widera A, Stojcev Z, Syguła A, Syrenicz A, Szpak-Ulczo S, Tomkalski T, Wygoda Z, Włoch J, Zembala-Nożyńska E. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynologia Polska* 2018; 69 (1): 34-74.

**Jarząb 2018a**

Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, Bağlaj M, Bałdys-Waligórska A, Barczyński M, Bednarczuk T, Bossowski A, Buziak-Bereza M, Chmielik E, Cichocki A, Czarniecka A, Czepczyński R, Dzieciotł J, Gawlik T, Handkiewicz-Junak D, Hasse-Lazar K, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Jażdżewski K, Jurecka-Lubieniecka B, Kalemba M, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Klencki M, Kos-Kudła B, Kotecka-Blicharz A, Kowalska A, Krajewska J, Kropińska A, Kukulska A, Kulik E, Kułakowski A, Kuzdak K, Lange D, Ledwon A, Lewandowska-Jabłońska E, Łącka K, Michalik B, Nasierowska-Guttmejer A, Nauman J, Niedziela M, Małecka-Tendera E, Oczko-Wojciechowska M, Olczyk T, Paliczka-Cieślak E, Pomorski L, Puch Z, Roskosz J, Ruchała M, Rusinek D, Sporny S, Stanek-Widera A, Stojcev Z, Syguła A, Syrenicz A, Szpak-Ulczo S, Tomkalski T, Wygoda Z, Włoch J, Zembala-Nożyńska E. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynologia Polska* 2018; 69 (1): 34-74.

**KRN 2019**

Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty.

Dostępne on-line pod adresem: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)

Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.

**MZ 02/04/2012**

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**Nexvar® (sorafenib)**

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

<b>MZ 27/06/2019</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
<b>NCCN 1.2019</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2019 – March 28, 2019.
<b>NCI 2018</b>	PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Thyroid Cancer Treatment (Adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 06.02.2019 Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq#link/_696">https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq#link/_696</a> Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
<b>NFZ 2019</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Dostępne online pod adresem: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> Data ostatniego dostępu: 29.05.2019 r.
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Technology appraisal guidance [TA535]. Published date: 08 August 2018. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta535">https://www.nice.org.uk/guidance/ta535</a> Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
<b>OP Nexavar 2018</b>	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10 C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.47. 2018. Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.
<b>OP Nexavar 2019</b>	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10 C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.26.2019. Data ukończenia: 3 kwietnia 2019 r.
<b>OP Nexavar 2019a</b>	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD-10 C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.34.2019. Data ukończenia: 6 maja 2018 r.
<b>Orphanet 2019</b>	Orphanet Report Series. Orphan Drugs collection. List of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2019. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf">https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 30.05.2019 r.
<b>Orphanet 2019a</b>	Orphanet Report Series. Number 1; January 2019. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 30.05.2019 r.
<b>Pacini 2018</b>	Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, Durante C, Elisei R, Fadda G, Frasoldati A, Fugazzola L, Guglielmi R, Lombardi CP, Miccoli P, Papini E, Pellegrini
<b>Nexvar® (sorafenib)</b>	w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- ti G, Pezzullo L, Pontecorvi A, Salvatori M, Seregni E, Vitti P. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(7):849-876.
- PBAC 2014** Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting. 6.2 SORAFENIB, 200MG TABLET, NEXAVAR®, BAYER AUSTRALIA LTD.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/sorafenib-psd-07-2014.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- PBAC 2015** Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. 7.05 SORAFENIB 200 mg, tablet; Nexavar®; Bayer Australia Ltd.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/sorafenib-psd-march-2015.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- PBAC 2015a** Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. 4.05 SORAFENIB tablet, 200 mg Nexavar®, Bayer Australia Ltd.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/sorafenib-psd-november-2015.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- Pomorski 2019** Pomorski L. Rak tarczycy. W: Gajecki P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2019.
- Rabin 2001** Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33: 337-343, 2001.
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium. SMC ID: 1055/15. Medicine name: sorafenib (Nexavar). Indication: Treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/>  
Data ostatniego dostępu: 17.07.2019 r.
- ZUS 2019** Portal statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.  
Dostępne online pod adresem: <https://psz.zus.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 29.05.2019 r.