



Lenwatynib (Lenvima[®]) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, maj 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.3.1 Kryteria rozpoznania	10
2.3.1 Ocena stadium zaawansowania.....	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.5.1 Epidemiologia	14
2.5.2 Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania	16
2.5.3 Obciążenie chorobą	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	17
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	17
2.8 Wybór populacji docelowej.....	22
3 Interwencja.....	24
3.1 Charakterystyka interwencji	24
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	25
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	25
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	25
3.1.4 Mechanizm działania	29
3.1.5 Przeciwwskazania	29
3.1.6 Przedawkowanie	29
3.1.7 Działania niepożądane	30
3.1.8 Kompetencje personelu	33
3.2 Status refundacyjny w Polsce	33
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lenwatynibu	34
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenwatynibu	34
3.5 Rekomendacje refundacyjne	35
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	35
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	39
4 Technologie opcjonalne.....	43
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	43
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	44

4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	46
4.3.1	Zarejestrowane wskazania	46
4.3.2	Dawkowanie i sposób podania	47
4.3.3	Mechanizm działania	48
4.3.4	Przeciwwskazania	48
4.3.5	Przedawkowanie	48
4.3.6	Działania niepożądane	48
4.3.7	Kompetencje personelu	51
5	Efekty zdrowotne	52
6	Rodzaj i jakość dowodów	54
7	Podsumowanie	55
Aneks 1. Program lekowy		56
Spis rysunków		60
Spis tabel		61
Bibliografia		62

Wykaz skrótów i akronimów

AACE	American Association Of Clinical Endocrinologists
ACE	American College Of Endocrinology
AME	Associazione Medici Endocrinologi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASR	wskaźniki wystandaryzowane do wieku (ang. <i>age-standardised rates</i>)
ATA	American Thyroid Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
BTA	British Thyroid Association
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid cancer</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PTN	Polskie Towarzystwa Naukowe
RCT	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
RR-DTC	zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (ang. <i>radioiodine resistant differentiated thyroid cancer</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)

TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TTSP	czas do progresji objawowej (ang. <i>time to symptomatic tumour progression</i>)
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLD	lata życia przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years lived in disability</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Problem zdrowotny

Zróżnicowany rak tarczycy wywodzi się z komórek pęcherzykowych tarczycy. Stanowi ponad 90% wszystkich raków tarczycy. Dzieli się na następujące kategorie:

- rak brodawkowaty (większość);
- rak pęcherzykowy.

Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,3 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku, współczynniki standaryzowane dla zgonów wynoszą odpowiednio 0,3 i 0,2 dla kobiet oraz mężczyzn.

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób.

Metody leczenia

Standardową terapią systemową we wnioskowanej populacji pacjentów, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych, jest sorafenib i lenwatynib.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w analizowanym wskazaniu w Polsce nie jest refundowana żadna substancja. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, sorafenib został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Lenwatynib na chwilę obecną nie jest w Polsce refundowany w żadnym wskazaniu.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla); rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi lenwatynib (Lenvima);
- (C) komparator, który stanowi sorafenib (Nexavar);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite;
 - przeżycie wolne od progresji;
 - odpowiedź na leczenie;
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
- randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;
 - badania dotyczące efektywności praktycznej;
 - opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania lenwatynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zróznicowany rak tarczycy (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*) wywodzi się z komórek pęcherzykowych tarczycy. Stanowi ponad 90% wszystkich raków tarczycy. Dzieli się na następujące kategorie:

- rak brodawkowy (większość);
- rak pęcherzykowy. [Szczeklik 2016]

Zróznicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (RR-DTC, ang. *radioiodine resistant differentiated thyroid cancer*) jest trudną do leczenia i zagrażającą życiu postacią raka tarczycy. Chociaż stanowi niewielką (<5%) podgrupę całkowitej populacji DTC, pacjenci ci są nieproporcjonalnie obciążeni. [Robbins 2006; Davies 2006] RR-DTC jest ogólnie definiowany jako choroba, w której tkanka zmiany złośliwej/przerzutów nie jest w stanie przyjmować jodu radioaktywnego od początku leczenia lub od pewnego momentu, po wcześniejszej skutecznej terapii. [Schlumberger 2012] Definicja ta jest dość szeroka i obejmuje pacjentów, którzy mają jedną lub więcej zmian, które są odporne na jod radioaktywny, nawet jeśli mają inne zmiany, które są podatne na terapię jodem. [Brose 2012; Schlumberger 2012; Pacini 2012] Nie ma jak dotąd zgody co do kryteriów definiujących RR-DTC, a definicje RR-DTC w literaturze są bardzo zróżnicowane.

2.2 Etiologia i patogeneza

Dostępność jodu w środowisku

Pod względem częstości występowania, przewaga raka brodawkowego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się na terenach ubogich w jod. [Szczeklik 2016]

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące

Jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowego), to ekspozycja na promieniowanie jonizujące, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii. [Szczeklik 2016]

Onkogeny

Najczęstszą mutacją somatyczną stwierdzaną w raku brodawkowym tarczycy jest aktywująca mutacja genu BRAF. Mutacji tej nigdy nie spotyka się w raku pęcherzykowym tarczycy. Obecność tej mutacji wiąże się z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem zgonu z powodu raka. Drugim co do częstości zaburzeniem molekularnym stwierdzanym w raku brodawkowym tarczycy, występującym częściej u osób młodych, jest rearanżacja RET/PTC. [Szczeklik 2016]

Znacznie mniej wiadomo na temat molekularnego podłoża raka pęcherzykowego tarczycy. Aktywująca mutacja genu RAS może być pierwszym sygnałem predysponującym do rozwoju gruczolaka pęcherzykowego. Onkogen fuzyjny PAX8/PPAR γ bywa także związany ze złośliwym fenotypem guza pęcherzykowego tarczycy, ale znajduje się go również

w łagodnych gruczolakach pęcherzykowych. Mutacje genu RET występują w ok. 50% raka rdzeniastego tarczycy. [Szczeklik 2016]

Czynniki dziedziczne

Około ¼ przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET. [Szczeklik 2016]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Kryteria rozpoznania

Pooperacyjne badanie histologiczne ostatecznie potwierdza wstępne rozpoznanie raka tarczycy ustalone na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) lub nieoczekiwane rozpoznanie dokonuje się po operacji tarczycy wykonanej z innych przyczyn. Na podstawie badania cytologicznego nie można rozpoznać raka pęcherzykowego i pooperacyjne badanie histologiczne ma znaczenie rozstrzygające. W przypadkach nieoperacyjnego raka tarczycy na podstawie biopsji można rozpoznać raki zróżnicowane - dodatkowo po stwierdzeniu jodochwytnych przerzutów odległych w scyntygrafii całego ciała, a raka rdzeniastego - na podstawie bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. [Szczeklik 2016]

2.3.1 Ocena stadium zaawansowania

2.3.1.1 Klasyfikacja TNM

Stopień złośliwości raka tarczycy ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według systemu TNM [PTN 2018], gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) określa stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) określa obecność lub brak przerzutów odległych.

Najnowsza wersja klasyfikacji TNM została opublikowana w 2017 roku (Tab. 1) z dodatkiem (stopnie zaawansowania klinicznego, Tab. 2) opublikowanym w 2012 roku [EAU 2016].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku tarczycy według AJCC/UICC (8. edycja z 2017 roku).

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz pierwotny niemożliwy do oceny
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-tarczycowego lub łopatkowo-gnykowego)

Cecha	Charakterystyka
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, krtani, tchawicę, przelyk lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtani, tchawicę, przelyk lub nerw krtaniowy wsteczny
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Regionalne węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okółotchawicze, 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
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

N - węzeł (ang. *nodus*); M - przerzut (ang. *metastasis*); T - guz (ang. *tumor*).

Źródło: PTN 2018

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (Tab. 2).

Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku tarczycy.

Stopień	T	N	M
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek < 55. roku życia			
I	Każde T	Każde N	M0
II	Każde T	Każde N	M1
Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek ≥ 55. roku życia			
I	T1a, T1b, T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
II	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4a	Każde N	M0
IVA	T4b	Każde N	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

N - węzeł (ang. *nodus*); M - przerzut (ang. *metastasis*); T - guz (ang. *tumor*).

Źródło: PTN 2018

2.3.1.2 Klasyfikacja WHO

WHO w 2017 roku opublikowała najnowszą wersję klasyfikacji guzów tarczycy. Klasyfikację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Klasyfikacja WHO (World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia) guzów tarczycy 2017.

Guczolak pęcherzykowy	8330/0
Szklwiejący guz beleczkowy	8336/1
Inne otorebkowane guzy tarczycy o budowie pęcherzykowej	
Guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości	8335/1
Dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości	8348/1
Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowego	8349/1
Rak brodawkowy tarczycy (RBT)	
Rak brodawkowy	8260/3
Postać pęcherzykowa RBT	8340/3
Postać otorebkowana RBT	8343/3
Mikrorak brodawkowy	8341/3
Postać kolumnowokomórkowa RBT	8344/3
Postać oksyfilna RBT	8342/3
Rak pęcherzykowy tarczycy	8330/3
Rak pęcherzykowy z minimalną inwazją	8335/3
Rak pęcherzykowy otorebkowany z angioinwazją	8339/3
Rak pęcherzykowy szeroko naciekający	8330/3
Guzy z komórek Hürthla (oksyfilnych)	
Guczolak z komórek Hürthla	8290/0
Rak z komórek Hürthla	8290/3
Rak niskozróżnicowany tarczycy	8337/3
Rak anaplastyczny tarczycy	8020/3
Rak płaskonabłonkowy	8070/3
Rak rdzeniasty tarczycy	8345/3
Mieszany rak rdzeniasty i z komórek pęcherzykowych	8346/3
Rak śluzowo-płaskonabłonkowy	8430/3
Rak śluzowo-płaskonabłonkowy włókniący z eozynofilią	8430/3
Rak śluzowy	8480/3
Grasiczak ektopiczny	8580/3
Guz wrzcionowatokomórkowy z grasiczopodobnym różnicowaniem	8588/3
Wewnątrztrzczycowy rak grasicy	8589/3
Przyzwojak i guzy mezenchymalne/podścieliskowe	
Przyzwojak	8693/3
Nowotwory osłonek nerwów obwodowych	
– nerwiak osłonkowy	9560/0
– złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych	9540/3
Łagodne nowotwory naczyńiowe	
– naczyńiak	9120/0
– naczyńiak jamisty	9121/0
– naczyńiak chłonny	9170/0
Naczyńiakomięsak	9120/3
Nowotwory mięśni gładkich	
– mięśniak gładkokomórkowy	8890/0
– mięśniakomięsak gładkokomórkowy	8890/3
Odosobniony guz włóknisty	8815/1
Nowotwory układu chłonnego	
Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Choroba Rosai-Dortman	
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Pierwotny chłoniak tarczycy	
Nowotwory zarodkowe	
Łagodny potworniak	9080/0

Nieojrzaty potworniak	9080/1
Złośliwy potworniak	9080/3
Nowotwory przerzutowe	

Źródło: WHO

2.3.1.3 Klasyfikacja ATA

Do oceny ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowatego tarczycy służy klasyfikacja American Thyroid Association z 2015 roku. Klasyfikację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowatego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015.

Rak niskiego ryzyka	<p>Rak brodawkowaty ze wszystkimi cechami wymienionymi poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nieobecne przerzuty regionalne i odległe – W ocenie makroskopowej guz wycięty w całości – Nieobecny naciek pozatarczycowy – Rak nie posiada agresywnego typu histologicznego (np. wysokokomórkowy, kolumnowo komórkowy, z komórek hufnalowych) – Nieobecne gromadzenie ¹³¹I poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu <ul style="list-style-type: none"> – o ile zostało ono zastosowane – Nieobecna inwazja naczyniowa – Węzły chłonne – klinicznie N0 lub ≤ 5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych (< 0,2 cm) w największym wymiarze <p>Wewnątrztrznaczycowy dobrze zróżnicowany rak pęcherzykowy z inwazją torebki – bez inwazji naczyń lub < 4 ognisk inwazji naczyniowej</p> <p>Wewnątrztrznaczycowy mikrorak brodawkowaty jedno- lub wielogniskowy, również z obecnością mutacji BRAFV</p>
Rak pośredniego ryzyka	<p>Mikroskopowy naciek pozatarczycowy</p> <p>Obecne gromadzenie ¹³¹I na szyi poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu</p> <p>Agresywny podtyp histologiczny</p> <p>Rak brodawkowaty z inwazją naczyń</p> <p>Klinicznie N1 lub > 5 zajętych węzłów chłonnych (0,2-3 cm)</p> <p>Wielogniskowy mikrorak brodawkowaty z naciekiem pozatarczycowym i obecnością mutacji BRAF</p>
Rak wysokiego ryzyka	<p>Rozległy naciek pozatarczycowy</p> <p>Niecałkowite wycięcie guza</p> <p>Przerzuty odległe</p> <p>Wysokie pooperacyjne stężenie Tg sugerujące przerzuty odległe</p> <p>Obecne przerzutowe węzły chłonne > 3 cm w największym wymiarze</p> <p>Rak pęcherzykowy z rozległą inwazją naczyń (> 4 ognisk inwazji naczyniowej)</p>

Źródło: ATA 2015

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny, rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych, dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). [Szczeklik 2016]

W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego wzmożona konsystencja, nieprzesuwalność względem podłoża lub chryпка (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w rakach zróżnicowanych rzadko i w stadium zaawansowanym. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym. Objawem charakterystycznym, ale rzadkim, jest biegunka w raku rdzeniastym tarczycy, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. [Szczeklik 2016]

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka, ale generalnie rak tarczycy ma dobrą prognozę gdy wdrożone będzie leczenie. O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie RAI jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 - 3,5 lat. Około 5 - 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. [AWA Nexavar] Rokowanie w DTC jest lepsze u młodszych chorych. [AWA Nexavar]

Bardzo dobrym rokowaniem charakteryzuje się mikrorak brodawkowy tarczycy, który jest całkowicie uleczalny. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guzka. Niestety nadal u ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już znacząco gorsze i mimo leczenia tylko 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych. Nieleczony rak brodawkowy czy pęcherzykowy tarczycy nieuchronnie, chociaż często bardzo wolno, prowadzi do zgonu, najczęściej z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych lub z powodu niewydolności oddechowej wskutek przerzutów do płuc. Poważne zagrożenie jest związane z rozwojem raka niezróżnicowanego, wiążące się z szybkim wzrostem guza i zgonem chorego. W tym typie raka od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu chorego mija nie więcej niż 6-12 miesięcy, niezależnie od podjętego leczenia. W nieleczonych rakach rdzeniastych tarczycy przebieg jest także niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat. [Szczeklik 2016]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi ok. 7,3 u kobiet i 1,7/100 000/rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Zgodnie z danymi KRN z 2011 roku współczynniki standaryzowane dla zgonów wynoszą odpowiednio 0,3 i 0,2 dla kobiet oraz mężczyzn. [Szczeklik 2016]

Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończeniu leczenia jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje ok. 20 000 osób. [Szczeklik 2016]

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN; najnowsze dane z 2017 roku) oraz z estymacji Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Nowotworami podległej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zawartej w raporcie Globocan 2018 wynika, że zapadalność (wyrażona wartościami ASR [ang. *age-standardised rates*]) na nowotwory złośliwe tarczycy (kod ICD-10: C.73) w Polsce (w grupie wiekowej 0-85+) szacuje się na 2,4-2,5/100 000 w populacji mężczyzn i 10,1-12,0/100 000 w populacji kobiet (Tab. 5). [KRN, Globocan 2018]

Tab. 5. Zapadalność na nowotwory złośliwe tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce.

Rok	Zapadalność (współczynnik surowy)	Zapadalność (ASR)	Liczba nowych chorych rocznie	Źródło
Populacja mężczyzn				
2018*	3,6/100 000	2,4/100 000	669	Globocan 2018
2017	3,4/100 000	2,5/100 000	635*	KRN
Populacja kobiet				
2018*	15,1/100 000	10,1/100 000	2968	Globocan 2018
2017	16,0/100 000	12,0/100 000	3180*	KRN
Ogółem				
2018*	9,5/100 000	6,6/100 000	3637	Globocan 2018
2017	9,9/100 000	7,3/100 000	3815*	KRN

ASR – współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku (ang. *age-standardised rates*).

* Liczba zachorowań w 2017 roku.

Dane z 2018 roku z raportu Globocan 2018 stanowią prognozowane szacunki rozpowszechnienia na 2018 r. Zostały obliczone przy użyciu współczynników płci, miejsc i wieku charakterystycznych dla zapadalności i rozpowszechnienia w krajach skandynawskich w latach 2000-2009. Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

Źródło: Globocan 2018, KRN

Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu Globocan 2018, [Globocan 2018] w 2018 roku chorobowość roczna raka tarczycy (kod ICD-10: C.73) w Polsce wynosiła 552 dla mężczyzn i 2582 dla kobiet, 3-letnia - 1513 dla mężczyzn i 7263 dla kobiet, natomiast 5-letnia wynosiła 2354 dla mężczyzn i 11 654 dla kobiet (Tab. 6). [Globocan 2018]

Tab. 6. Chorobowość nowotworów złośliwych tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce.

Chorobowość	Roczna	3-letnia	5-letnia
Mężczyźni	552	1513	2354
Kobiety	2582	7263	11 654
Ogółem	3134	8776	14 008

Dane z 2018 roku z raportu Globocan 2018 stanowią prognozowane szacunki rozpowszechnienia na 2018 r. Zostały obliczone przy użyciu współczynników płci, miejsc i wieku charakterystycznych dla zapadalności i rozpowszechnienia w krajach skandynawskich w latach 2000-2009.

Ze względu na fakt, iż są to estymacje, należy je traktować z ostrożnością.

2.5.2 Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia w ramach wnioskowanego wskazania

Wnioskowane wskazanie to leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Pacjenci oporni na leczenie reprezentują niewielki odsetek wszystkich pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy - <5%. [Brose 2012; Robbins 2006; Durante 2006]

2.5.3 Obciążenie chorobą

Pacjenci z RR-DTC cierpią na szereg objawów związanych z chorobą, jak również ze stosowaniem jodu radioaktywnego lub z operacją, w tym dysfagię i duszność prowadzącą do asfiksji, ból kości, zmęczenie, drażliwość, osłabienie mięśni, kserostomię i problemy z gruczołami ślinowymi. [Hedman 2017; Wu 2016; Gallop 2015; Brose 2014; Schlumberger 2013; Mohamed 2015; Kerr 2014; Fordham 2007]

Pacjenci ci mają znacznie pogorszoną jakość życia i doświadczają znacznego negatywnego wpływu na mobilność, wykonywanie codziennych czynności, zdolność do pracy i relacje międzyludzkie. Gorsze wartości użyteczności HRQoL odnotowuje się u pacjentów z postępującym RR-DTC w porównaniu z pacjentami ze stabilizacją choroby lub odpowiedzią na leczenie. [Hedman 2017; Wu 2016; Gallop 2015; Brose 2014; Schlumberger 2013; Mohamed 2015; Kerr 2014; Fordham 2007]

Pacjenci z RR-DTC mają znaczne zużycie zasobów, co wiąże się z obciążeniem ekonomicznym systemu opieki zdrowotnej, szczególnie napędzanym hospitalizacjami wynikającymi z powikłań związanych z chorobą i skutków ubocznych związanych z leczeniem. [Hedman 2017; Wu 2016; Gallop 2015; Brose 2014; Schlumberger 2013; Mohamed 2015; Kerr 2014; Fordham 2007]

W celu pomiaru obciążenia rakiem tarczycy wykorzystano takie miary, jak utracona liczba lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL), liczba lat z niepełnosprawnością (ang. *Years Lived with Disability*, YLD) oraz wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu [WHO DALY].

YLL, YLD oraz DALY dla raka tarczycy określono na podstawie danych WHO za 2016 rok [WHO DALY].

W poniższej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych miar obciążenia rakiem tarczycy dla Polski. Dane dotyczą 2016 roku (Tab. 7). Nie zidentyfikowano szczegółowych danych, które dotyczyłyby zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, dlatego należy mieć na uwadze, że wartości te mogą być znacznie zaniżone, gdyż obejmują też łagodne i wyleczalne postaci raka tarczycy (pacjenci oporni na leczenie reprezentują <5% wszystkich pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy).

Tab. 7. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka tarczycy w Polsce - dane za 2016 rok.

Miara obciążenia chorobą	Obie płcie
YLL (współczynnik na 100 000 osób)	7,0
YLD (współczynnik na 100 000 osób)	0,8
DALY (współczynnik na 100 000 osób)	7,9

DALY - wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLD - liczba lat z niepełnosprawnością (ang. *Years Lived with Disability*); YLL - utracona liczba lat życia (ang. *Years of Life Lost*).

Wartości dotyczą raka tarczycy ogółem, bez wyróżnienia poszczególnych typów i stopnia zaawansowania.

Nie zidentyfikowano szczegółowych danych, które dotyczyłyby zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym, dlatego należy mieć na uwadze, że wartości te mogą być znacznie zaniżone, gdyż obejmują też łagodne i wyleczalne postaci raka tarczycy (pacjenci oporni na leczenie reprezentują <5% wszystkich pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy).

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Na chwilę obecną, w ramach listy leków refundowanych, nie ma refundowanej opcji leczenia systemowego pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Wykazano, że ogólnoustrojowe leki chemioterapeutyczne są nieskuteczne w postępującym RR-DTC: do niedawna nie było dostępnych skutecznych opcji leczenia.

Standardową terapią systemową w analizowanej sytuacji klinicznej, wymienianą przez większość wytycznych klinicznych jest sorafenib i lenwatynib. [ESMO 2019; NCCN 2019]

Sorafenib był pierwszym lekiem docelowym zatwierdzonym do progresji RR-DTC, ale zapewnia ograniczoną korzyść pod względem PFS (5 miesięcy w porównaniu z placebo w badaniu DECISION), niski RR (12%) i brak korzyści pod względem QoL. [ChPL Nexavar]

Sorafenib jest dostępny w warunkach polskiej opieki zdrowotnej w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Konieczne jest leczenie, które zapewni znaczną poprawę PFS i możliwe do opanowania działania niepożądane bez dalszego zmniejszania QoL - na chwilę obecną jest to w warunkach polskich niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie dokumentów o charakterze wytycznych, rekomendacji lub zaleceń, dotyczących postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy. W tym celu przeszukiwano strony organizacji zajmujących się szeroko pojętą tematyką ochrony zdrowia, takich jak WHO czy NICE, a także organizacji zajmujących się stricte tematyką endokrynologii lub onkologii. Dodatkowo przeszukano strony najważniejszych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA. Szukano także opinii i konsensusów eksperckich.

W toku przeszukiwania ograniczono się do prac w językach angielskim i polskim. Przyjęto datę odcięcia na 2014 rok, ze względu na fakt, że wytyczne starsze, z dużym prawdopodobieństwem mogą być nieaktualne. W przypadku zidentyfikowania wytycznych jednej organizacji z różnych lat, uwzględniano wyłącznie najnowsze wytyczne. Odrzucano wytyczne wtórne w stosunku do innych opracowań, recenzje, opinie lub komentarze. Gdy zidentyfikowano informację o prowadzonych aktualnie pracach nad najnowszą wersją wytycznych, podawano taką informację wraz z prognozowaną datą publikacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.05.2020. Na stronie NICE odnaleziono informacje o przygotowywanych wytycznych dotyczących leczenia raka tarczycy - planowana data publikacji 04.2022. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej z zakresu postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy:

- *European Society For Medical Oncology (ESMO)* z 2019 roku [ESMO 2019];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2019 roku [NCCN 2019];
- *European Thyroid Association (ETA)* z 2019 roku [ETA 2019];
- *Polskie Towarzystwa Naukowe (PTN)* z 2018 roku [PTN 2018];
- *British Thyroid Association (BTA)* z 2014 roku [BTA 2014];
- *American Thyroid Association (ATA)* z 2015 roku [ATA 2015];
- *American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE/AME)* z 2016 roku [AACE/ACE/AME 2016].

W najnowszych wytycznych klinicznych (ESMO, NCCN, ETA) pojawia się schemat postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy.

Rys. 1. Schemat terapii w zależności od stadium choroby wg wytycznych klinicznych.



W ramach niniejszej analizy przedmiotem zainteresowania jest wyłącznie zaawansowana postać choroby, z wieloma zmianami, wymagająca terapii systemowej (ścieżka wyróżniona na diagramie odcieniem czerwonym) i wyłącznie postępowanie w tej postaci choroby analizowano w obrębie zidentyfikowanych dokumentów wytycznych.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli poniżej (Tab. 8).

Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2018 (Polska)	<p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy.</p> <p>Leczenie L-tyroksyną jest hormonalnym leczeniem raków zróżnicowanych tarczycy. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. SoR: G1; QoE: +</p> <p>Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce. 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>Sorafenib 400 mg dwa razy na dobę. SoR: G1; QoE: +++</p> <p>Lenwatinib 24 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</p> <p><i>Siła zalecenia SoR (Strength of Recommendation):</i></p> <p><i>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.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>G2 <i>Słaba rekomendacja (za lub przeciw)</i>; 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.</p> <p><i>Jakość danych wspierających zalecenie QoE (Quality of Evidence):</i></p> <p>+++ Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, Randomized Clinical Trial) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji</p> <p>++ Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (evidence based medicine) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski</p> <p>+ Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych</p> <p>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)</p>
ESMO 2019 (Europa)	<p>Postępowanie w przypadku zaawansowanego/przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy Lenwatynib i sorafenib powinny być uważane za leczenie systemowe pierwszego rzutu w zróżnicowanym raku tarczycy opornym na radioaktywny jod [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3 dla lenwatynibu, 2 dla sorafenibu].</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</p> <p>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</p> <p>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</p>
ETA 2019 (Europa)	<p>Aktualnie jedynymi dostępnymi substancjami stosowanymi w leczeniu RR-DTC są inhibitory TKI (inhibitory kinazy tyrozynowej) tj. sorafenib i lenwatynib. Leczeniu powyżej wymienionymi substancjami towarzyszą efekty uboczne, w związku z czym eksperci zgadzają się, że leczenie TKI powinno być rozważane tylko u pacjentów z postępującą chorobą oraz u pacjentów, u których powstrzymanie się od leczenia TKI prowadziłoby do znacznych szkód/powikłań klinicznych w najbliższej przyszłości.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia TKI, należy rozważyć miejscowe leczenie.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu TKI powinna obejmować czynniki medyczne związane z pacjentem (wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) oraz preferencje pacjenta dotyczące leczenia.</p> <p>Leczeni TKI należy zatrzymać w przypadku gdy dostępna jest inna opcja terapeutyczna, zdarzenia niepożądane są nie do zniesienia, leczenie nie zapewnia już korzyści klinicznych lub na żądanie pacjentów.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy zmniejszyć dawkę dobową TKI w celu utrzymania równowagi między dobrą jakością życia a kontrolą choroby.</p> <p>Pacjentów należy ściśle obserwować podczas pierwszych 2 miesięcy terapii tj. należy wykonywać badania krwi, EKG.</p> <p>Po 2-3 miesiącach terapii, należy wykonać pierwszą ocenę obrazowania, aby zweryfikować skuteczność TKI.</p> <p>Wizyty kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii TKI, a następnie co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku i później co 4 miesiące.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)	<p>Postępowanie w przypadku zaawansowanego/przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy niepoddającego się leczeniu jodem radioaktywnym</p> <p>W przypadku progresywnej lub objawowej choroby należy rozważyć lenwatynib (preferowany) lub sorafenib. [2A]</p> <p><i>Kategoria:</i></p> <p>1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN</p> <p>2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN</p> <p>2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN</p> <p>3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii</p>
BTA 2014 (Wielka Brytania)	<p>Terapie celowane w zróżnicowanym raku tarczycy.</p> <p>Efektywność kliniczną pod względem przeżycia bez progresji, ale nie całkowitego przeżycia, wykazano dla kilku substancji w badaniach fazy 2 lub 3 obejmujących aktywny, motesanib, sorafenib, pazopanib, lenwatynib, sunitynib, kabozantynib, wandetanib i talidomid. Substancje wykazujące największą aktywność i dotychczasowe korzyści kliniczne to sorafenib i lenwatynib. Badania w czasie publikacji zaleceń były wciąż w toku, a jako że zastosowanie terapii celowanych jest szybko ewoluującym obszarem, wydanie konkretnych rekomendacji w 2014 roku nie było możliwe.</p> <p>Należy zastosować terapie celowane poza badaniami klinicznymi zatwierdzone przez MDM po starannym rozważeniu bilansu między potencjalnymi korzyściami a szkodą. (4, D)</p> <p>Głównym wskazaniem do leczenia celowanego jest choroba progresywna, objawowa choroba, oporna na konwencjonalne terapie. (4, D)</p> <p>Terapie celowane powinny być podawane w ośrodkach leczenia schorzeń onkologicznych, które mają doświadczenie w monitorowaniu i leczeniu niekorzystnych skutków terapii celowanych. (4, D)</p> <p>Należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych. (4, D)</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii lub na metaanalizie badań z heterogenicznymi grupami chorych</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, studium przypadku, opinie ekspertów</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i></p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie</p> <p>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie</p> <p>C - wystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad, opcjonalne</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, na ogół nie są zalecane</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy niezalecane</p>
ATA 2015 (Stany Zjednoczone)	<p>W przypadku pacjentów opornych na leczenie radioaktywnym jodem należy rozważyć leczenie inhibitorem kinazy.</p> <p>Pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z przerzutami, szybko postępującymi, objawowymi lub bezpośrednio zagrażającymi chorobami, których nie można kontrolować lokalnie, stosując inne metody.</p> <p>Można rozważyć inhibitory kinazy, które są zatwierdzone przez FDA do terapii zróżnicowanego raka tarczycy lub inne dostępne inhibitory kinazy (najlepiej w kontekście terapeutycznych badań klinicznych), ponieważ wpływ tych środków na ogólne przeżycie i jakość życia pozostaje do zdefiniowania. (Słabe zalecenie, dowody średniej jakości)</p> <p>Pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami kinazy należy dokładnie poinformować o potencjalnym ryzyku i korzyściach wynikających z tej terapii, a także o alternatywnych podejściach terapeutycznych, w tym najlepszej opiece podtrzymującej. Świadomą zgodę należy uzyskać i udokumentować w dokumentacji medycznej przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii, niezależnie od tego, czy pacjent jest leczony w ramach badania klinicznego. (Silne zalecenie, dowody niskiej jakości)</p> <p><i>Silne zalecenie</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Dowody wysokiej jakości - RCT bez istotnych ograniczeń lub wystarczające dowody z badań obserwacyjnych</i> <i>Dowody średniej jakości - RCT z istotnymi ograniczeniami lub mocne dowody z badań obserwacyjnych</i> <i>Dowody niskiej jakości - badania obserwacyjne/studia przypadków</i> <i>Słaba rekomendacja</i> <i>Dowody wysokiej jakości - RCT bez istotnych ograniczeń lub wystarczające dowody z badań obserwacyjnych</i> <i>Dowody średniej jakości - RCT z istotnymi ograniczeniami lub mocne dowody z badań obserwacyjnych</i> <i>Dowody niskiej jakości - badania obserwacyjne/studia przypadków</i> <i>Niewystarczające - dowody są sprzeczne, złej jakości lub mają braki</i>
AACE/ACE/AME 2016	Wytyczne nie adresują kwestii leczenia w przypadku nieskuteczności jodu radioaktywnego.

AACE - American Association Of Clinical Endocrinologists; ACE - American College Of Endocrinology; AME - Associazione Medici Endocrinologi; ATA - American Thyroid Association; BTA - British Thyroid Association; ESMO - European Society For Medical Oncology; ETA - European Thyroid Association; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTN - Polskie Towarzystwo Naukowe; RCT - badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej.

Podsumowując, wytyczne kliniczne w pierwszej linii leczenia systemowego (w przypadku zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy i w przypadku oporności na jod radioaktywny) zalecają zastosowanie inhibitorów kinazy: lenwatynibu i sorafenibu.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, [ChPL Lenvima] produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Lenvima nie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, ponieważ jest ograniczone przez kryteria włączenia do programu lekowego, które zawężają populację w porównaniu do wskazania z ChPL (szczegółowe kryteria przedstawiono w aneksie 1).

Na stronie AOTMiT zidentyfikowano trzy analizy dotyczące zasadności finansowania ze środków publicznych sorafenibu w ramach wnioskowanego wskazania (finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków – RDTL) – oddzielne opracowanie dla raka pęcherzykowego, oksyfilnego oraz brodawkowego. W zidentyfikowanych opracowaniach, eksperci kliniczni podawali dane odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia. Na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych opracowaniach oszacowano, że średnia liczebność docelowej populacji kwalifikującej się rocznie do leczenia lenwatynibem/sorafenibem wynosi 150 pacjentów – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych przedstawionych w opracowaniach AOTMiT.

Rak	Liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia	Źródło
Rak pęcherzykowy	10-70	Rak pęcherzykowy 2019
Rak oksyfilny	10	Rak oksyfilny 2019

Rak	Liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia	Źródło
Rak bodawkowaty	100	Rak bodawkowaty 2018
Wartość średnia		150

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu lenwatynibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy do obrotu została wydana 28.05.2015.

Lenwatynib w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 13.02.2015.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenwatynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Lenvima].

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lenvima 4 mg Kapsułka twarda 30 kapsułek Lenvima 10 mg Kapsułka twarda 30 kapsułek
Kod ATC	L01XE29
Substancja czynna	Lenwatynib
Wnioskowane wskazanie	Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Dawkowanie	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.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Lenwatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor</i>; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. <i>platelet derived growth factor</i>; PDGF) PDGFRα, KIT oraz RET.</p> <p>Ponadto lenwatynib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatynib.</p> <p>Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatynibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonka naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu poziomu VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.</p>

	Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.
--	----------------------------------------------------------------------------------------

Źródło: ChPL Lenvima

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 28.05.2015. FDA: 13.02.2015.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none">W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe.

EMA - European Medicines Agency; FDA - Food and Drug Administration.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Rak tarczycy

Produkt Lenvima jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Rak wątrobowokomórkowy

Produkt Lenvima jest wskazany jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta i braku możliwości przyjęcia jej w ciągu 12 godzin, dawkę należy pominąć i przyjąć kolejną w normalnym czasie podania.

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyść kliniczną lub do momentu, kiedy wystąpią objawy toksyczności na nieakceptowalnym poziomie.

Przed przerwaniem podawania lenwatynibu lub zmniejszeniem dawki należy rozpocząć działania mające na celu kontrolę nudności, wymiotów i biegunki (tj. leczenie lub terapię).

Należy leczyć objawy działania toksycznego na układ pokarmowy w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zaburzenia czynności lub niewydolności nerek.

3.1.3.1 Dawkowanie w zróżnicowanym raku tarczycy

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.

3.1.3.2 Modyfikacja dawki i przerwanie stosowania w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy

Kontrolowanie niektórych objawów niepożądanych może wymagać wstrzymania podania dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia lenwatynibem. Wystąpienie objawów niepożądanych o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (np. stopnia 1. lub 2.) ogólnie nie musi prowadzić do przerwania stosowania lenwatynibu, chyba że są one nieakceptowalne dla pacjenta, niezależnie od zastosowanych środków zaradczych. Wystąpienie ciężkich (np. stopnia 3.) lub nieakceptowalnych dla pacjenta objawów niepożądanych wymaga przerwania podawania lenwatynibu do momentu zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0-1 lub do powrotu do stanu początkowego.

W przypadku wystąpienia reakcji toksyczności związanej z podawaniem lenwatynibu, po ustąpieniu/zmniejszeniu ciężkości objawów do stopnia 0-1 lub po powrocie stanu początkowego leczenie należy podjąć z wykorzystaniem zmniejszonej dawki, zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w tabeli poniżej.

Tab. 12. Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Poziom dawki	Dawka dobową	Liczba kapsułek
Zalecana dawka dobową	24 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg doustnie raz na dobę	Dwie kapsułki 10 mg
Drugie zmniejszenie dawki	14 mg doustnie raz na dobę	Jedna kapsułka 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg
Trzecie zmniejszenie dawki	10 mg doustnie raz na dobę ^a	Jedna kapsułka 10 mg

^aU poszczególnych pacjentów należy rozważyć dalsze zmniejszanie dawki, ponieważ istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dawek poniżej 10 mg.

Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu (np. stopnia 4.), z wyłączeniem sytuacji, w których występują uznane za niezagrażające życiu nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Działania takie powinny być traktowane podobnie jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.).

Tab. 13. Objawy niepożądane, dla których konieczna jest modyfikacja dawki lenwatynibu w przypadku obu wskazań, w tym zróżnicowanego raka tarczycy.

Objaw niepożądany	Ciężkość	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatynibem
Nadciśnienie	Stopnia 3. (pomimo właściwego leczenia nadciśnienia)	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0., 1. lub 2.

Objaw niepożądany	Ciężkość	Konieczne działanie	Zmniejszenie dawki oraz wznowienie leczenia lenwatinibem
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Proteinuria	≥ 2 g / 24 godziny	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie do mniej niż 2 g / 24 godziny.
Zespół nerczycowy	-	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zaburzenia czynności lub niewydolność nerek	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego.
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zaburzenia czynności serca	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	Niezależnie od stopnia	Wstrzymać leczenie	Rozważyć wznowienie w mniejszej dawce jeżeli dojdzie do zmniejszenia ciężkości objawów do stopnia 0.-1.
Hepatotoksyczność	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego
	Stopnia 4.*	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	Niezależnie od stopnia	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Krwotoki	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Perforacja układu pokarmowego lub przetoka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Przetoka poza układem pokarmowym	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać
Wydłużenie odstępu QT	>500 ms	Wstrzymać leczenie	Skrócenie do <480 ms lub powrót do stanu początkowego
Biegunka	Stopnia 3.	Wstrzymać leczenie	Zmniejszenie ciężkości objawów do stopnia 0.-1. lub powrót do stanu początkowego
	Stopnia 4.	Przerwać leczenie	Nie wznowiać

*Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4., które zostaną uznane za niezagrażające życiu, mogą być traktowane jak ciężkie objawy niepożądane (np. stopnia 3.)

3.1.3.3 Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Tolerancja na lenwatinib wydaje się być ograniczona u pacjentów w wieku ≥75 lat, Azjatów, pacjentów z chorobami podstawowymi (takimi jak nadciśnienie oraz zaburzenie czynności wątroby lub nerek) lub masą ciała poniżej 60 kg. U wszystkich pacjentów, poza pacjentami z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek leczenie należy rozpocząć w zalecanej

dawce 24 mg. Następnie dawka powinna zostać dostosowana, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Pacjenci z nadciśnieniem

Ciężnienie krwi powinno zostać dokładnie sprawdzone przed leczeniem lenwatynibem i powinno być regularnie monitorowane w czasie leczenia.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej z powodu zaburzenia czynności wątroby u dzieci z łagodnym (Child-Pugh A) lub umiarkowanym (Child-Pugh B) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (Child-Pugh C), zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od poziomu czynności nerek. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek zalecana dawka początkowa to 14 mg raz na dobę. U konkretnego pacjenta konieczne może być dalsze dostosowanie dawki, w zależności od tolerancji na leczenie. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek i w związku z tym nie zaleca się stosowania lenwatynibu u pacjentów należących do tej grupy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Dzieci i młodzież

Lenwatynibu nie należy stosować u dzieci w wieku do 2 lat, ze względu na problemy z bezpieczeństwem w badaniach na zwierzętach. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lenwatynibu u dzieci w wieku od 2 do < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z grup etnicznych innych niż kaukaska i azjatycka.

3.1.3.4 Sposób podawania

Lenwatynib przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub poza posiłkami. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Opiekun nie powinien otwierać kapsułek, aby uniknąć powtarzającej się ekspozycji na zawartość kapsułek.

Alternatywnie, kapsułki lenwatynibu (bez przelamywania lub rozkruszania) można dodać do łyżki wody lub soku jabłkowego w małej szklance, aby powstała zawiesina. Kapsułki należy pozostawić w płynie na co najmniej 10 minut i mieszać przez co najmniej 3 minuty, do

momentu rozpuszczenia otoczki kapsułki. Zawiesinę należy wypić. Po wypiciu należy dodać tę samą ilość wody lub soku jabłkowego (jedną łyżkę) do szklanki i kilka razy zamieszać. Wypić resztkę płynu.

3.1.4 Mechanizm działania

3.1.4.1 Informacje ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, **kod ATC:** L01XE29

Lenwatinib jest inhibitorem kinaz, który wykazuje głównie działanie antyangiogenne w warunkach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na modelach *in vitro* obserwowano również bezpośrednie hamowanie wzrostu guza.

3.1.4.2 Szczegółowy opis mechanizmu działania

Lenwatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który selektywnie hamuje aktywność kinazy receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) oraz VEGFR3 (FLT4), oprócz innych kinaz tyrozynowych uczestniczących w szlakach proangiogennych i onkogennych, w tym receptory dla czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*; FGF) FGFR1, 2, 3 oraz 4, czy receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet derived growth factor*; PDGF) PDGFR α , KIT oraz RET.

Ponadto lenwatinib wykazał selektywne, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne w liniach komórek wątrobowych zależnych od aktywacji sygnalizowania FGFR, co wiąże się z hamowaniem sygnalizowania FGFR przez lenwatinib.

Chociaż nie prowadzono badań z wykorzystaniem lenwatinibu, postuluje się, że mechanizm działania w leczeniu nadciśnienia opiera się na hamowaniu VEGFR2 w komórkach śródbłonna naczyń. Podobnie, chociaż nie przeprowadzono bezpośrednich badań, postuluje się, że mechanizm działania w przypadku proteinurii opiera się na zmniejszeniu poziomu VEGFR1 i VEGFR2 w podocytach kłębuszkowych.

Mechanizm działania w przypadku niedoczynności tarczycy nie został w pełni wyjaśniony.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią.

3.1.6 Przedawkowanie

3.1.6.1 Doświadczenie w zakresie przedawkowania

Najwyższe dawki dobowe, które były badane w warunkach klinicznych to 32 mg oraz 40 mg. W czasie badań klinicznych wystąpiły przypadkowe błędy medyczne, na skutek których podano pacjentom pojedyncze dawki 40 do 48 mg. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku w takich dawkach były: nadciśnienie, nudności, biegunka, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, proteinuria, ból głowy oraz zaostrzenie zespołu erytrodyzestezji

dłoniowo - podeszwowej. Zgłaszano również przypadki przedawkowania lenwatinibu, kiedy podano pojedynczą dawkę 6 do 10 razy wyższą niż zalecana dawka dobową. W tych przypadkach wystąpiły działania niepożądane spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla lenwatinibu (tj. niewydolność nerek i serca) lub nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

3.1.6.2 Objawy i zalecane postępowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum do zastosowania przy przedawkowaniu lenwatinibu. W przypadku podejrzenia przedawkowania, podawanie lenwatinibu powinno zostać wstrzymane i należy rozpocząć odpowiednie leczenie wspomagające, jeżeli jest to konieczne.

3.1.7 Działania niepożądane

3.1.7.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa lenwatinibu opiera się na danych pochodzących od 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i 496 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, co umożliwia opisanie jedynie częstych reakcji niepożądanych na lek, zarówno w przypadku pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, jak z rakiem wątrobowokomórkowym. Działania niepożądane przedstawione w tym punkcie oparte są na danych bezpieczeństwa pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy oraz z rakiem wątrobowokomórkowym.

3.1.7.2 Zróżnicowany rak tarczycy

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występowały u $\geq 30\%$ pacjentów) są nadciśnienie (68,6%), biegunka (62,8%), zmniejszony apetyt (51,5%), zmniejszenie masy ciała (49,1%), zmęczenie (45,8%), nudności (44,5%), proteinuria (36,9%), zapalenie jamy ustnej (35,8%), wymioty (34,5%), dysfonia (34,1%), ból głowy (34,1%) i zespół erytrodyzestezji dłoniowo - podeszwowej (32,7%). Nadciśnienie i proteinuria najczęściej występują we wczesnej fazie leczenia lenwatinibem (patrz punkty 4.4 i 4.8: Opis wybranych działań niepożądanych). Większość działań niepożądanych stopnia 3. do 4. wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, z wyłączeniem biegunki, która występowała w czasie całego leczenia oraz zmniejszenia masy ciała, które miało tendencję do zwiększania się w czasie.

Najważniejszymi poważnymi działaniami niepożądanymi było zaburzenie czynności i niewydolność nerek (2,4%), tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (3,9%), niewydolność serca (0,7%), wewnątrzczaszkowy krwotok z guza (0,7%), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (0,2%), niewydolność wątroby (0,2%) oraz tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (epizod mózgowo-naczyniowy (1,1%), przemijający napad niedokrwienności (0,7%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,9%).

U 452 pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych zmniejszono dawkę lub przerywano leczenie u, odpowiednio, 63,1% i 19,5% pacjentów. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do zmniejszenia dawki ($\geq 5\%$ pacjentów) zalicza się nadciśnienie, proteinurię, biegunkę, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie apetytu. Do działań niepożądanych najczęściej

prowadzących do przerwania leczenia lenwatynibem zalicza się proteinurię, astenię, nadciśnienie, epizody mózgowo-naczyniowe, biegunkę oraz zatorowość płucną.

3.1.7.3 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podobne działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu. Kategorie częstości występowania dla działań niepożądanych stanowią najbardziej konserwatywny szacunek częstości występowania na podstawie tych dwóch osobnych populacji.

Częstość występowania została zdefiniowana w następujący sposób:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej z kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem.

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA ^a)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego		Ropień krocza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia ^a Leukopenia Neutropenia	Limfopenia ^a	Zawat śledziony	
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego [†]		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia [†] Hipokaliemia Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Odwodnienie Hipomagnezemia ^b Hipercholesterolemia ^b		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia smaku	Epizod mózgowo-naczyniowy	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii Ostabienie lub niesprawność pojedynczej kończyny Przemijający napad niedokrwienny	
Zaburzenia serca		Zawat mięśnia sercowego ^{c,†} Niewydolność serca		

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zmniejszenie frakcji wyrzutowej		
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ^{d,t,†} Nadciśnienie ^{e,†} Niedociśnienie		Rozwarstwienie aorty	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Zatorowość płucna [†]	Odma opłucnowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha ^f Wymioty Nudności Zapalenie w obrębie jamy ustnej ^g Ból w obrębie jamy ustnej ^h Zaparcie Niestrawność Suchość w ustach	Przetoka w odbycie Wzdęcia Zwiększona aktywność lipazy Zwiększona aktywność amylazy	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi ^{i,†} Niedobór albumin we krwi [†] Zwiększona aktywność aminotransferazy aspraginianowej [†] Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [†]	Niewydolność wątroby ^{b,t} Encefalopatia wątrobowa ^{b,t} Zwiększona aktywność alkalicznej fosfatazy we krwi Nieprawidłowa czynność wątroby Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi [†] Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby ^m	
Zaburzenia skóry i tkanki podskónej	Zespół erytrodyzestezji dtoniowo - podeszwowej Wysypka Łysienie	Hiperkeratoza		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból stawów Ból mięśni Ból w obrębie kończyn Ból mięśniowo-szkieletowy			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Proteinuria [‡]	Przypadki niewydolności nerek ^{l,†} Zaburzenie czynności nerek Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie mocznika we krwi	Zespół nerczycowy	

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA [†])	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Astenia Obrzęk obwodowy	Złe samopoczucie	Zaburzenia gojenia [*]	Przetoka poza układem pokarmowym

^{*} Stwierdzone podczas stosowania lenwatynibu po wprowadzeniu do obrotu.

[†] Włączając przypadki śmiertelne.

[‡] W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

Następujące objawy zostały przedstawione pod wspólną nazwą:

[§] Trombocytopenia obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszenie liczby płytek krwi. Neutropenia obejmuje neutropenię oraz zmniejszenie liczby neutrofilów. Leukopenia obejmuje leukopenię oraz zmniejszenie liczby białych komórek krwi. Limfopenia obejmuje limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów.

^{||} Hipomagnezemia obejmuje hipomagnezmię oraz obniżone stężenie magnezu we krwi. Hipercholesterolemia obejmuje hipercholesterolemię oraz zwiększone stężenie cholesterolu we krwi.

[°] Zawał mięśnia sercowego obejmuje zawał mięśnia sercowego oraz ostry zawał mięśnia sercowego.

[°] Obejmuje wszystkie rodzaje krwotoków.

Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy to: krwawienie z nosa, krwionoś, krwimocz, urazy, krwawe stolce, krwawienie z dziąseł, wybroczyny, krwotok płucny, krwotok z odbytnicy, krew w moczu, krwiaki, krwotok z pochwy.

Krwotoki, które wystąpiły u 5 lub więcej pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym to: krwawienie z nosa, krwionoś, krwawienie z dziąseł, krwionoś, krwawienie z żyłaków przełyku, krwotok z guzków krwawniczych, krwawienie z jamy ustnej, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

[°] Nadciśnienie obejmuje: nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie ortostaticzne, podniesione ciśnienie krwi.

[†] Bóle w obrębie układu pokarmowego i brzucha obejmują: dyskomfort w obrębie brzucha, bóle w obrębie brzucha, bóle w obrębie podbrzusza, bóle w obrębie górnej części brzucha, tkliwość brzucha, dyskomfort w obrębie nadbrzusza, bóle w obrębie układu pokarmowego.

[‡] Zapalenie w obrębie jamy ustnej obejmuje: afty, owrzodzenie aftowe, nadżerkę dziąseł, owrzodzenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, owrzodzenie ust, zapalenie błony śluzowej.

^{||} Ból w obrębie jamy ustnej obejmuje: ból w obrębie jamy ustnej, zespół piekących ust (glossodynia), ból dziąseł, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból w obrębie jamy ustnej i gardła i dyskomfort języka.

[°] Zapalenie trzustki obejmuje: zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

[†] Hiperbilirubinemia obejmuje: hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, żółtaczkę i zwiększenie stężenia bilirubiny związanej. Hipoalbuminemia obejmuje: niedobór albumin we krwi i zmniejszenie stężenia albumin we krwi.

[‡] niewydolność wątroby obejmuje: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność wątroby i przewlekłą niewydolność wątroby.

^{||} Encefalopatia wątrobowa obejmuje: encefalopatię wątrobową, śpiączkę wątrobową, encefalopatię metaboliczną i encefalopatię.

[°] Uszkodzenie tkanki wątroby/zapalenie wątroby obejmuje: indukowane lekami uszkodzenie wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne uszkodzenie wątroby.

[†] Przypadki niewydolności nerek obejmują: ostrą niewydolność przednerkową, niewydolność nerek, ostrą niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, martwicę w obrębie kanalików nerkowych.

[‡] Do przetok poza układem pokarmowym zalicza się przetoki występujące poza żołądkiem i jelitami, takie jak przetoki w obrębie tchawicy, przetoki między tchawicą a przełykiem, przetoki w obrębie przełyku, przetoki w obrębie żeńskich narządów rozrodczych oraz przetoki podskórne.

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Lenvima powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez pracownika opieki zdrowotnej doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., lenwatynib nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla lenwatynibu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, lenwatynib kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 15. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 15. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla lenwatynibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania lenwatynibu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub

z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do lenwatynibu - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do lenwatynibu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Lenwatynib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W Analizie klinicznej [AEK Lenvima] wykazano, że stosowanie lenwatynibu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do sorafenibu - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania lenwatynibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy ani żadnego innego wskazania.

W Tab. 16. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące sorafenibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów tj. 5 rekomendacji, wśród których dwie dotyczyły refundacji sorafenibu w ramach programu lekowego natomiast trzy raporty dotyczyły zastosowania sorafenibu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Wśród rekomendacji dotyczących refundacji sorafenibu w ramach PL, pierwsza rekomendacja z 2015 roku (najstarsza, ze wszystkich zidentyfikowanych rekomendacji) była negatywna ze względu na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka oraz niepewny wynik dotyczący opłacalności terapii. Pozostałe zidentyfikowane rekomendacje opiniowały sorafenib pozytywnie.

Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Nexavar (sorafenib) Wskazanie: 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: C73)</p>	<p>Stanowisko RP nr 19/2020 z dnia 24 lutego 2020 roku Stanowisko: RP uznaje za zadane objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar pod warunkiem obniżenia jego ceny. Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest skuteczność kliniczna ocenianej terapii, potwierdzona również wytycznych klinicznych. Należy podkreślić, że w chwili obecnej nie ma alternatywnego sposobu leczenia w tym wskazaniu i refundacja sorafenibu spowoduje, że u tych chorych będzie możliwość prowadzenia aktywnego leczenia.</p>	<p>Rekomendacja nr 19/2020 z dnia 27 lutego 2020 roku Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym / pęcherzykowym / oksyfilnym / z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)” pod warunkiem pogłębienia lub rozszerzenia instrumentów dzielenia ryzyka. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz niespełnione potrzeby zdrowotne określonej we wniosku populacji, uważa finansowanie wnioskowanej technologii lekowej za zasadne, pod warunkiem znacznego pogłębienia lub rozszerzenia instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę.</p>
<p>Nexavar (sorafenib) Wskazanie: rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthla) (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p>Opinia RP nr 131/2019 z dnia 13 maja 2019 roku Stanowisko: RP uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), u pacjenta, którego nieskutecznie leczono chirurgicznie oraz jodem-131. Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 roku Stanowisko: Prezes AOTMiT 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. Uzasadnienie stanowiska:</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Skuteczność kliniczna ocenianej terapii. W badaniu wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.). Analiza podgrup nie wykazała by skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych na raka z komórek Hurthla była mniejsza niż wśród ogółu chorych leczonych w tym badaniu. Stosowanie sorafenibu wiąże się z istotną klinicznie toksycznością.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię RP, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka oksyfilnego (z komórek Hürthla) tarczycy (ICD10: C73) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Nexavar (sorafenib) Wskazanie: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p>Opinia RP nr 89/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku Stanowisko: RP uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), pod warunkiem zastosowania ceny sorafenibu nie wyższej niż w programach lekowych. Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność kliniczna ocenianej terapii. W badaniu wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji w grupie pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (10,8 mies. vs 5,8 mies.). Różnica PFS między grupą sorafenibu a grupą placebo nie była jednak istotna statystycznie w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherzykowym tarczycy, co można, w części, przypisać małej liczebności tej podgrupy. Wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść sorafenibu w porównaniu do placebo dla jakości życia. Jednocześnie, nie wykazano zysku w zakresie przeżyć całkowitych. Stosowanie sorafenibu wiąże się z istotną klinicznie toksycznością.</p>	<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 31/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 roku Stanowisko: Prezes AOTMiT 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. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka pęcherzykowego tarczycy w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Nexavar (sorafenib) Wskazanie: rak brodawkowy tarczycy</p>	<p>Opinia RP nr 327/2018 z dnia 17 grudnia 2018 roku</p>	<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 51/2018 z dnia 21 grudnia 2018 roku Stanowisko:</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
(ICD-10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<p>Stanowisko: RP uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib), wyłącznie w przypadku oporności na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Odnalezione dowody naukowe wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (10,8 mies. vs 5,8 mies.; HR 0,59, 95% CI 0,45-0,76; p< 0,0001) wśród pacjentów z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym stosujących sorafenib w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia. Publikacja Brose 2016, stanowiąca aktualizację wyników badania DECISION (Brose 2014), wskazała, iż pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w przypadku populacji ITT istnieje trend wskazujący na dłuższe przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów przyjmujących sorafenib vs placebo. W przeglądzie Donato 2018 i Klein Hesselink 2015 wskazano, iż stosowanie sorafenibu wiąże się ze znaczącą toksycznością. Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Nexavar. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną.</p>	<p>Prezes AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych sorafenibu w leczeniu raka brodawkowatego tarczycy w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi oraz opiniami ekspertów terapia sorafenibem jest zalecana we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>Nexavar (sorafenib) Wskazanie: leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym</p>	<p>Stanowisko RP nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 roku</p> <p>Stanowisko:</p>	<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 9/2015 z dnia 9 lutego 2015 roku</p> <p>Stanowisko:</p>

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>RP uznaje za zadane niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: 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>	<p>Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) (EAN: 5909990588169) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C73)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: 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>

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lenwatynibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 06.05.2020):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla lenwatynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, sierpień 2018 [NICE 2018]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Rekomendacja obejmuje jednocześnie lenwatynib i sorafenib.</p> <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Lenwatynib i sorafenib są zalecane jako opcje terapeutyczne w przypadku progresywnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutowego, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego, pęcherzykowego lub z komórek Hürthla) u dorosłych, u których rak nie reaguje na radioaktywny jod, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie stosowali wcześniej inhibitora kinazy tyrozynowej lub zaprzestali przyjmowania inhibitora kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z powodu toksyczności (w szczególności toksyczności, której nie da się opanować poprzez modyfikację dawki), • podmioty odpowiedzialne zapewnią leki zgodnie z ustaleniami handlowymi (umowa podziału ryzyka - lek ma być dostępny dla NHS ze zniżką, wysokość zniżki jest chroniona tajemnicą). <p>Uzasadnienie</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Lenwatinib i sorafenib (inhibitory kinazy tyrozynowej) to jedyne opcje leczenia postępującego, przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka tarczycy po operacji i zastosowaniu radioaktywnego jodu. Dowody z badań klinicznych pokazują, że zarówno lenwatinib, jak i sorafenib są skuteczne w opóźnianiu postępu choroby, jednak odsetek odpowiedzi w przypadku lenwatinibu jest wyższy i może on opóźnić progresję przez dłuższy czas. Odpowiedź wiąże się z poprawą objawów, co jest istotne z perspektywy pacjentów. Oba leki wydłużają przeżycie. Szacunki efektywności kosztowej są wyższe niż normalnie akceptowane przez NICE. Ze względu jednak, na brak dostępnych metod leczenia tego stanu, oraz potencjalne korzyści z leczenia, lenwatinib i sorafenib są zalecane jako opcje terapeutyczne w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu.</p>
SMC, wrzesień 2016 [SMC 2016]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Rekomendacja pozytywna. Uzasadnienie Lenwatinib, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił przeżycie bez progresji u dorosłych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu. Rekomendacja obejmuje wariant ze schematem podziału ryzyka.</p>
AWMSG, październik 2017 [AWMSG 2017]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa. Rekomendacja odnosi się do stanowiska NICE.</p>
NCPE, maj 2015 [NCPE 2015]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Rekomendacja pozytywna. Rekomendacja wydana wskutek przyspieszonej oceny. Wskazano, iż zalecana jest pełna HTA w celu oceny efektywności kosztowej lenwatinibu, która obecnie nie może być udowodniona.</p>
HAS, grudzień 2015 [HAS 2015]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa. Uzasadnienie Lenwatinib ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego (brodawkowego, pęcherzykowego, z komórek Hürthla) raka tarczycy opornego na radioaktywny jod. Brak bezpośredniego badania porównującego lenwatinib z sorafenibem ze względu na ich równoczesny proces rejestracji. Biorąc pod uwagę wydłużenie przeżycia bez progresji i poprawę profilu bezpieczeństwa, wybór pacjentów leczonych systemowo lenwatinibem powinien być uzasadniony różnymi kryteriami, w tym maksymalnym rozmiarem przerzutów (1-2 cm), objawami związanymi z chorobą i szybkością progresji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA, sierpień 2019 [G-BA 2019]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Rekomendacja pozytywna.
IQWiG, maj 2019 [IQWiG 2019]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Analiza przeprowadzona na zlecenie G-BA. Ostateczną decyzję podejmuje G-BA (patrz: stanowisko powyżej).
PBS, lipiec 2016 [PBS 2016]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Rekomendacja pozytywna. Uzasadnienie Akceptowalna efektywność kosztowa lenwatynibu w stosunku do najlepszego leczenia podtrzymującego.
CADTH, wrzesień 2016 [CADTH 2016]	Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Lenwatynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w przypadku zróżnicowanego raka tarczycy po niepowodzeniu radioaktywnego jodu, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • koszt leczenia lenwatynibem będzie zmniejszony do akceptowalnego poziomu. Uzasadnienie W porównaniu z placebo, lenwatynib wykazał korzyści kliniczne pod względem przeżycia bez progresji i możliwych do opanowania toksyczności. Komitet uznał również, że lenwatynib może przynieść ogólne korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu z placebo. Stosowanie lenwatynibu jest korzystne dla pacjentów, ponieważ zapewnia opcję terapeutyczną dla pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną, ma możliwe do opanowania działania niepożądane, jest podawany jako terapia doustna i zapewnia opóźnienie progresji choroby. Uznano jednak, że lenwatynibu nie można uznać za efektywnego kosztowo w porównaniu z BSC.

AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS - Haute Autorité de Santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC - Scottish Medicine Consortium.

Podsumowując, w przypadku wszystkich organizacji, które wydały rekomendację dotyczącą zastosowania lenwatynibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy, miała ona charakter pozytywny. W trzech przypadkach (NICE, AWMSG i CADTH) rekomendacja opatrzona była dodatkowymi warunkami. W przypadku NICE i AWMSG zalecono ograniczenie populacji do pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej inhibitora kinazy tyrozynowej lub zaprzestali przyjmowania inhibitora kinazy tyrozynowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z powodu toksyczności (w szczególności toksyczności, której nie da się opanować poprzez modyfikację dawki), a także uwzględnienie schematu podziału ryzyka, natomiast w przypadku CADTH warunkiem było obniżenie ceny do akceptowalnego poziomu.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją iustalenie 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.* [AOTMiT 2016]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie nie ma refundowanej żadnej substancji w leczeniu pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, po uprzednim niepowodzeniu leczenia jodem radioaktywnym. Nie zidentyfikowano programu lekowego poświęconego tej jednostce chorobowej.

Sorafenib jest aktualnie stosowany w Polsce w analizowanym wskazaniu jako terapia w ramach dostępu ratunkowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, sorafenib został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [Rak pęcherzykowy 2019, Rak oksyficzny 2019, Rak bodawkowaty 2018]. Ponadto w 2020 roku uzyskał pozytywną opinię RP oraz prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego [AOTMiT sorafenib 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Sorafenib	Jest to także substancja refundowana obecnie w warunkach polskich w analizowanym wskazaniu (w ramach dostępu ratunkowego).

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie nie ma leczenia analizowanego wskazania finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Sorafenib jest refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (podstawa prawna: Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. poz. 1200), która wprowadziła do ustawy Rozdział 3a „Ratunkowy dostęp do technologii lekowych”).

Celem ratunkowego dostępu do terapii lekowych (w skrócie: RDTL) jest ratowanie zdrowia i życia jednostkowego pacjenta z określoną zaawansowaną chorobą pod warunkiem niepowodzenia wcześniejszego leczenia, wyczerpania wszystkich możliwych metod. [Ruchala] Zgodnie z zapisami Ustawy: *W przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.*

Określenie sposobu i poziomu finansowania sorafenibu.

Sorafenib jest objęty refundacją w ramach dostępu ratunkowego. W Tab. 19 zestawiono sposób i poziom finansowania sorafenibu – dane z aktualnego obwieszczenia MZ wg którego sorafenib refundowany jest w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (program lekowy B.3), leczeniu raka wątrobowokomórkowego (program lekowy B.5) oraz leczeniu raka nerki (program lekowy B.10). [Obwieszczenie MZ]

Tab. 19. Sposób i poziom finansowania sorafenibu ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909990588169	<1>2018-07-01/<2>2017-11-01/<3>2019-07-01	<2>5 lat/<1><3>3 lata	1078.0, Sorafenib	13651,74	14334,33	14334,33	<1>B.3.; <2>B.5.; <3>B.10.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sorafenibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę sorafenibu, będącego komparatorem w analizie [ChPL Nexavar].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – sorafenib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nexavar, tabletki powlekane, 200 mg, 112 szt. - EAN: 05909990588169
Kod ATC	L01XE05
Substancja czynna	Sorafenib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
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.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza in vitro. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Źródło: ChPL Nexavar

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

Rak wątrobowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego.

Rak nerkowokomórkowy

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

Zróżnicowany rak tarczycy

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

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

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

4.3.2.1 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.

4.3.2.2 Dostosowanie dawkowania

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 200mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.

4.3.2.3 Specjalne grupy pacjentów

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).

4.3.2.4 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.

4.3.3 Mechanizm działania

4.3.3.1 Informacje ogólne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, **kod ATC:** L01XE05.

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

4.3.3.2 Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania sorafenibu. Najwyższa dawka sorafenibu oceniana klinicznie wynosiła 800mg dwa razy na dobę. Zdarzenia niepożądane obserwowane po tej dawce obejmowały głównie biegunkę i zmiany skórne. W przypadku podejrzenia przedawkowania sorafenib należy odstawić i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie objawowe.

4.3.6 Działania niepożądane

4.3.6.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca/niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.

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

4.3.6.2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono poniżej w tabeli poniżej, według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sorafenibem.

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	zapalenie mieszków włosowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	limfopenia	leukopenia neutropenia niedokrwistość matopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) reakcja anafilaktyczna	obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jądłowstręt hipofosfatemia	hipokalcemia hipokaliemia hiponatremia hipoglikemia	odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne		depresja			
Zaburzenia układu nerwowego		obwodowa neuropatia czuciowa zaburzenia smaku	odwracalna tylna leukoencefalopatia ^o		encefalopatia ^o
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne			
Zaburzenia serca		zastoinowa niewydolność serca* niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał		wydłużenie odcinka QT	

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy) nadciśnienie tętnicze	nagle zaczerwienienie	przełom nadciśnieniowy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wyciek z nosa dysfonia	zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.)		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka nudności wymioty zaparcie	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka) dyspepsja dysfagia choroba refluksowa przełyku	zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka perforacja przewodu pokarmowego		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia i żółtaczka zapalenie pęcherzyka żółciowego zapalenie dróg żółciowych	zapalenie wątroby wywołane lekiem	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry wysypka łysienie zespół ręką-stopą** rumień świąd	rogowiak kolczysto-mórkowy/rak płaskokomórkowy skóry złuszczenie zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry hiperkeratoza	wyprysk rumień wielopostaciowy	zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem zespół Stevensa-Johnsona leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń krwionośnych toksyczna nekroliza naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowy	ból stawów skurcze mięśni		rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek białkomocz		zespół nerczycowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji	ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy) gorączka	astenia zespół grypopodobny zapalenie błon śluzowych			

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA [*])	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz	przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR nieprawidłowy poziom protrombiny		

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

^{**} Zespół ręka-stopą odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA.

^o Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

4.3.7 Kompetencje personelu

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

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).^{*}

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

^{*} Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu (Lenvima) w leczeniu pierwszej linii zróżnicowanego raka tarczycy w porównaniu do sorafenibu a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (brodawkowaty/pęcherzykowaty/z komórek Hürthla) rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym.
Interwencja (I)	Lenwatynib (Lenvima) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 24 mg (dwie kapsułki 10 mg oraz jedna kapsułka 4 mg) raz na dobę.
Komparator (C)	Sorafenib (Nexavar) w dawce: <ul style="list-style-type: none">• 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odpowiedź na leczenie. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,• badania dotyczące efektywności praktycznej,• opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA TARCZYCY OPORNEGO NA LECZENIE JODEM RADIOAKTYWNYM (ICD-10 C.73)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy, tj. brodawkowatego, pęcherzykowego lub z komórek Huerthla; 2) potwierdzenie miejscowego zaawansowania lub przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych; 3) udokumentowana nieskuteczność lub oporność na leczenie radioaktywnym jodem rozumiana jako obecność co najmniej jednej zmiany niewychwytującej jodu lub progresji pomimo wychwytu jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi; 4) progresja choroby w okresie do 14 miesięcy przed włączeniem do programu; 5) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych mierzalnych 	<p>Dawkowanie leku w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia lenwatynibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka tarczycy; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia, kreatyniny, AspAT, ALAT, bilirubiny; 4) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny; 5) EKG; 6) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 7) pomiar ciśnienia tętniczego 8) echokardiografia lub scyntygrafia serca 9) badanie ogólne moczu 10) TSH, tyreoglobulina, przeciwciała aTg, poziom wapnia

<p>umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia; 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; 9) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy, 10) wykluczenie ciąży u kobiet; 11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania lenwatynibu, którymi są alergia na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, ALAT, bilirubiny w surowicy, 3) elektrokardiogram, 4) echokardiografia lub scyntygrafia serca co 6 miesięcy 5) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała, 6) inne - w razie wskazań klinicznych. 7) Ocena białkomoczu (test paskowy, w razie wyniku >++ dobowa zbiórka moczu 8) TSH, tyreoglobulina, aTg <p>Pierwsze badanie obrazowe wykonuje się po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy, o ile nie występują dodatkowe wskazania kliniczne.</p> <p>Ponadto badania należy wykonać w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni lenwatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych 2) brak udokumentowanego rozpoznania raka tarczycy zgodnie z kryteriami włączenia; 3) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 5) zabieg operacyjny i/lub radioterapia w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia 6) obecność istotnych schorzeń współistniejących: <ol style="list-style-type: none"> a. niekontrolowane infekcja; b. niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA; c. źle kontrolowane nadciśnienie 7) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>stanowią przeciwwskazanie do zastosowania lenwatyribu;</p> <ol style="list-style-type: none"> 8) ciąża lub karmienie piersią; 9) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym). <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lenwatyrib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) brak korzyści klinicznej w ocenie lekarza prowadzącego leczenie 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej; 4) stan sprawności 4 wg WHO; 5) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy; 6) rezygnacja świadczeniobiorcy. 		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat terapii w zależności od stadium choroby wg wytycznych klinicznych. 19

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku tarczycy według AJCC/UICC (8. edycja z 2017 roku).....	10
Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM w raku tarczycy.	11
Tab. 3. Klasyfikacja WHO (World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia) guzów tarczycy 2017.	12
Tab. 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowego lub pęcherzykowego tarczycy według ATA 2015.	13
Tab. 5. Zapadalność na nowotwory złośliwe tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce.....	15
Tab. 6. Chorobowość nowotworów złośliwych tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce.	15
Tab. 7. Wartości obciążenia chorobą z powodu raka tarczycy w Polsce - dane za 2016 rok.	17
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	19
Tab. 9. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych przedstawionych w opracowaniach AOTMiT.	22
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	24
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	25
Tab. 12. Modyfikacja dawki w stosunku do zalecanej dawki dobowej lenwatynibu u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.	26
Tab. 13. Objawy niepożądane, dla których konieczna jest modyfikacja dawki lenwatynibu w przypadku obu wskazań, w tym zróżnicowanego raka tarczycy.	26
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenwatynibem.	31
Tab. 15. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	34
Tab. 16. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym.	36
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla lenwatynibu.	40
Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.....	43
Tab. 19. Sposób i poziom finansowania sorafenibu ze środków publicznych (NFZ).	45
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – sorafenib.....	46
Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sorafenibem.....	49
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	55

Bibliografia

- AACE/ACE/ AME 2016** Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules-2016 Update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Guidelines for the management of thyroid cancer. Third edition.
- AOTMiT sorafenib 2020** Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc>, dostęp: 2020.05.11.
- ATA 2015** Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1-133.
- AWA Nexavar** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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 [dostęp online: 2020.05.11, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/280/AWA/280_AWA_OT_4351_41_Nexavar_rak_tarczycy_BIP.pdf].
- AWMSG 2017** Dostęp online: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/976>, dostęp: 2020.05.11.
- Brose 2012** Brose MS, Smit J, Capdevila J, et al. Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2012; 12(9):1137-47.
- Brose 2014** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014; 384(9940):319-28.
- BTA 2014** Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. British Thyroid Association. July 2014.
- CADTH 2016** Dostęp online: <https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details>, dostęp: 12.03.2020.
- ChPL Lenvima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima [dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 2020.05.11].
- ChPL Nexavar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar [dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf; dostęp: 30.09.2019].
- Czarniecka a 2010** Czarniecka A, Jarzab M, Krajewska J, et al. Prognostic value of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer (DTC) according to the local advancement and range of surgical excision. *Thyroid Res.* 2010; 3(1): 8.
- Davies 2006** Davies L and Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006; 295(18):2164.

- Durante 2006** Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(8):2892-9.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
- ESMO 2019** S Filetti, C Durante, D Hartl, S Leboulleux, L D Locati, K Newbold, M G Papotti, A Berruti, ESMO Guidelines Committee, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, *Annals of Oncology* 30: 1856-1883, 2019.
- ETA 2019** Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-245.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Fordham 2015** Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Preference Adherence*. 2015; 9:1561-72.
- Gallop 2015** Gallop K, Kerr C, Simmons S, et al. 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.
- G-BA 2019** Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/442/#english>, dostęp: 12.03.2020.
- GBD 2018** Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524-548.
- Globocan 2018** World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Raport Globocan 2018. [Dostęp online: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>; dostęp: 2020.05.11].
- HAS 2015** Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581320/fr/lenvima-lenvatinib-inhibiteur-de-proteine-kinase, dostęp: 2020.05.11.
- IQWiG 2019** Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-19-lenvatinib-thyroid-carcinoma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.11765.html>, dostęp: 2020.05.11.
- Jarzab 2016** Jarzab B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D, et al. Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2016; 67(1): 74-107.
- Kerr 2014** Kerr C, Fordham B, de Freitas HM, et al. Health State Utility Valuation in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC). *Value in Health*. 2014; 17(7):A646.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. [Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/>, dostęp: 2020.05.11].
- Mohamed 2015** Mohamed AF, Gonzalez JM and Fairchild A. Patient Benefit-Risk Tradeoffs for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Treatments. *J Thyroid Res*. 2015; 2015:438235.
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid carcinoma. 2.2019.
- NCPE 2015** Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/drugs/lenvatinib-lenvima/>, dostęp: 2020.05.11.

- NICE 2018** Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>, dostęp: 12.03.2020.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>; dostęp: 2020.05.11].
- Pacini 2012** Pacini F, Ito Y, Luster M, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2012; 7(5):541-54.
- Parkin 2005** Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74-108.
- PBS 2016** Dostęp online: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-07/positive-recommendations-2016-07.pdf>, dostęp: 2020.05.11.
- PTN 2018** Jarzab B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D. et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (1): 34-74.
- Rak brodawkowaty 2018** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2018. [dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5792-211-2018-zlc>, dostęp: 2020.05.11].
- Rak oksyfilny 2019** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019. [dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6007-74-2019-zlc>, dostęp: 2020.05.11].
- Rak pęcherzykowy 2019** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019. [dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5974-60-2019-zlc>, dostęp: 2020.05.11].
- Robbins 2006** Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(2):498-505.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Schlumberger 2012** Schlumberger M and Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(1):5-11.
- Schlumberger 2013** Schlumberger M, Jarzab B and Elisei R. Phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC): exploratory analysis of patient-reported outcomes. *Thyroid*. 2013; 23(suppl 1).
- SMC 2016** Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/>, dostęp: 2020.05.11.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Red. Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

- WHO DALY** World Health Organisation. Global Health Observatory Data. Disability-adjusted life years (DALYs). [dostęp online: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html , dostęp: 2020.05.11].
- Wu 2016** Wu HX, Zhong H, Xu YD, et al. Psychological and behavioral intervention improves the quality of life and mental health of patients suffering from differentiated thyroid cancer treated with postoperative radioactive iodine-131. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1055-60.