



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

### **Pemetreksed**

we wskazaniu:

zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:

- progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: DRTM.415.3.2026

Data ukończenia: 19 sierpnia 2026 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** rzeczywiste ceny.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** rzeczywiste ceny.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

<sup>1)</sup>podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)

<sup>2)</sup>podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>               | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                   |
| <b>AIAT</b>             | aminotransferaza alaninowa                                                                                           |
| <b>ASCO</b>             | Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> )                   |
| <b>AspAT</b>            | aminotransferaza asparaginianowa                                                                                     |
| <b>ATC</b>              | anaplastyczny rak tarczycy (ang. <i>anaplastic thyroid cancer</i> )                                                  |
| <b>AUC</b>              | pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )                                                                  |
| <b>BSC</b>              | najlepsze leczenie wspomagające / objawowe (ang. <i>best supportive care</i> )                                       |
| <b>Cb</b>               | karboplatyna                                                                                                         |
| <b>CHB</b>              | cena hurtowa brutto                                                                                                  |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                 |
| <b>CTCAE</b>            | kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )     |
| <b>CZN</b>              | cena zbytu netto                                                                                                     |
| <b>DGL</b>              | Departament Gospodarki Lekami                                                                                        |
| <b>DHGTCT</b>           | zróżnicowany rak tarczycy o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>differentiated high-grade thyroid carcinoma</i> )   |
| <b>DTC</b>              | zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid carcinoma / differentiated thyroid cancer</i> )            |
| <b>EBRT</b>             | radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i> )                                             |
| <b>ECOG</b>             | skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                    |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                    |
| <b>ESMO</b>             | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )                    |
| <b>ESMO-MCBS</b>        | skala korzyści klinicznej ESMO (ang. <i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )                               |
| <b>FTC</b>              | rak pęcherzykowy tarczycy (ang. <i>follicular thyroid carcinoma</i> )                                                |
| <b>FT-UMP</b>           | guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości (ang. <i>follicular tumor of uncertain malignant potential</i> ) |
| <b>FV</b>               | wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy (ang. <i>follicular variant</i> )                                  |
| <b>GFR</b>              | współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )                                    |
| <b>HGDTCT</b>           | zróżnicowany rak tarczycy o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high-grade differentiated thyroid carcinoma</i> )   |
| <b>IHC</b>              | badanie immunohistochemiczne (ang. <i>immunohistochemistry</i> )                                                     |
| <b>IMRT</b>             | radioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. <i>intensity-modulated radiotherapy</i> )                         |
| <b>IQR</b>              | przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )                                                        |
| <b>KK</b>               | Konsultant Krajowy                                                                                                   |
| <b>KRN</b>              | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                           |
| <b>Lek</b>              | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne                                 |
| <b>MKI</b>              | inhibitor wielokinazowy (ang. <i>multikinase inhibitor</i> )                                                         |
| <b>MZ</b>               | Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia                                                                              |
| <b>NCCN</b>             | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                         |
| <b>NFZ</b>              | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                             |
| <b>NGS</b>              | sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i> )                                           |
| <b>NICE</b>             | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                             |

|                               |                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NIH/NCI</b>                | <i>National Institutes of Health / National Cancer Institute</i>                                                                                                                                           |
| <b>NIO</b>                    | Narodowy Instytut Onkologii                                                                                                                                                                                |
| <b>ORR</b>                    | wskaźnik ogólnej / całkowitej odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )                                                                                                                              |
| <b>OS</b>                     | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                                                                        |
| <b>OTC</b>                    | onkocytarny rak tarczycy (ang. <i>oncocyctic thyroid cancer</i> )                                                                                                                                          |
| <b>p.c.</b>                   | powierzchnia ciała                                                                                                                                                                                         |
| <b>PD</b>                     | progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )                                                                                                                                                       |
| <b>PDTCT</b>                  | niskozróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>poorly differentiated thyroid carcinoma</i> )                                                                                                                      |
| <b>PEM</b>                    | pemetreksed                                                                                                                                                                                                |
| <b>PEM+Cb</b>                 | pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną                                                                                                                                                                   |
| <b>PFS</b>                    | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                                                                                                      |
| <b>PLN</b>                    | polski złoty                                                                                                                                                                                               |
| <b>PO</b>                     | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                         |
| <b>PR</b>                     | częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )                                                                                                                                            |
| <b>PS</b>                     | przegląd systematyczny                                                                                                                                                                                     |
| <b>PTC</b>                    | rak brodawkowaty tarczycy (ang. <i>papillary thyroid carcinoma / papillary thyroid cancer</i> )                                                                                                            |
| <b>PTOK</b>                   | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                                                                                   |
| <b>PTO</b>                    | Polskie Towarzystwo Onkologiczne                                                                                                                                                                           |
| <b>RAI</b>                    | jod radioaktywny / leczenie jodem radioaktywnym (ang. <i>radioactive iodine</i> )                                                                                                                          |
| <b>RCT</b>                    | randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                                                                                                              |
| <b>RECIST</b>                 | kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )                                                                                                      |
| <b>RET</b>                    | gen RET / rearanżacja genu RET (ang. <i>rearranged during transfection</i> )                                                                                                                               |
| <b>RWD / RWE</b>              | dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data / real-world evidence</i> )                                                                                                                 |
| <b>SD</b>                     | stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )                                                                                                                                                         |
| <b>TC</b>                     | rak tarczycy (ang. <i>thyroid cancer</i> )                                                                                                                                                                 |
| <b>TCV</b>                    | wariant wysokokomórkowy raka brodawkowatego tarczycy (ang. <i>tall cell variant</i> )                                                                                                                      |
| <b>Tg</b>                     | tyreoglobulina                                                                                                                                                                                             |
| <b>TKI</b>                    | inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )                                                                                                                                      |
| <b>UCZ</b>                    | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych                                                                       |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)                                                         |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.)                               |
| <b>WDT-UMP</b>                | dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości (ang. <i>well-differentiated tumor of uncertain malignant potential</i> )                                                                       |
| <b>WHO</b>                    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                                                                                                                      |
| <b>WLF</b>                    | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                               |

## Spis treści

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                                                                                     | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                                                                                 | <b>5</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>                                                                         | <b>6</b>  |
| <b>2. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                                                                            | <b>7</b>  |
| <b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                                                            | <b>9</b>  |
| <b>4. Problem zdrowotny .....</b>                                                                                        | <b>10</b> |
| 4.1. Problem zdrowotny .....                                                                                             | 10        |
| 4.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....                                                                             | 12        |
| <b>5. Interwencje oceniane i alternatywne technologie medyczne .....</b>                                                 | <b>13</b> |
| 5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii .....                                                                     | 13        |
| 5.2. Alternatywne technologie medyczne .....                                                                             | 14        |
| <b>6. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>                                                                             | <b>15</b> |
| <b>7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>                                          | <b>17</b> |
| <b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>                                                                              | <b>21</b> |
| 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                                                                                | 21        |
| 8.2. Opis badań włączonych do analizy .....                                                                              | 21        |
| 8.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....                                                               | 21        |
| 8.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                                                                | 22        |
| 8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....                                                | 26        |
| <b>9. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .....</b>        | <b>28</b> |
| 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....                                                    | 28        |
| 9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ..... | 28        |
| <b>10. Źródła .....</b>                                                                                                  | <b>31</b> |
| <b>11. Załączniki .....</b>                                                                                              | <b>32</b> |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....                                                                            | 32        |
| 11.2. Diagram selekcji badań PRISMA .....                                                                                | 34        |
| 11.3. Refundowane produkty pemetreksedu .....                                                                            | 35        |
| 11.4. Refundowane produkty karboplatyny .....                                                                            | 36        |

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2026-07-30  
PLR2.4506.16.2025.3.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- pemetreksed

we wskazaniu:

- zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:
  - progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- pemetreksed (w skojarzeniu z karboplatiną)

Do finansowania we wskazaniach (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:
  - progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

## 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 146, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 12.07.2026 r. znak PLR2.4504.235.2.2026.KK Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- pemetreksed;

w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:
  - progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

### Problem zdrowotny

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się najczęściej z komórek pęcherzykowych tarczycy lub znacznie rzadziej (~5%) z komórek C (okołopęcherzykowych, wytwarzających kalcytoninę).

Objawy choroby nie są charakterystyczne, a przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka. Wzrost raków zróżnicowanych (DTC, ang. *differentiated thyroid carcinoma*) jest zazwyczaj wolny, rzadko stwierdza się szybki wzrost guzka, jego wzmoczoną konsystencję, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypkę (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego). Gwałtowny, widoczny w badaniu przedmiotowym wzrost guzka, z rozległym naciekaniem otaczających struktur, jest jednym z najbardziej charakterystycznych objawów anaplastycznej postaci – ATC (niezróżnicowanego raka tarczycy). Rokowanie w rakach zróżnicowanych tarczycy jest na ogół bardzo dobre, wyraźnie lepsze u chorych młodszych (rozpoznanie raka <55. rż.). Ryzyko wznowy po przebytym leczeniu jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, jednak należy się z nim liczyć przez całe życie, dlatego chorzy mogą wymagać stałej kontroli w ośrodku leczącym, w późniejszym okresie co 5–10 lat.

Obecnie stosuje się ciągłą stratyfikację ryzyka, opartą na odpowiedzi na zastosowane leczenie. Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) wydłuża czas do progresji choroby.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy włączono 2 badania obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (retrospektywne – Lee 2024 i Boucai 2026).

W badaniu Lee 2024 u pacjentów z rakiem tarczycy obserwowano korzyść kliniczną (częściowa odpowiedź na leczenie [PR] lub stabilizacja choroby [SD]) u 64% chorych w kohorcie ogólnej badania oraz u 75% pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC). W populacji pacjentów z DTC mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 29 miesięcy (vs 13,8 miesiąca w całej kohorcie pacjentów).

W badaniu Boucai 2026 obejmującym pacjentów leczonych pemetreksedem stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną, pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (tj. innym niż ATC) osiągnęli wyraźnie lepsze wyniki niż chorzy z ATC. W grupie z postacią choroby inną niż ATC odsetek częściowych odpowiedzi (PR) wyniósł 45% (korzyść kliniczna tj. PR/SD – 64%), natomiast w grupie z ATC było to odpowiednio 9% (PR/SD – 36%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 148 dni we wszystkich typach nowotworów (n=22), natomiast odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy kohortą pacjentów z nowotworami innymi niż ATC (zróżnicowany rak tarczycy) a kohortą pacjentów z ATC (375 dni vs 32 dni, p=0,0064).

Profil bezpieczeństwa PEM±Cb w badaniach oceniono jako względnie korzystny. Najczęściej obserwowano mielosupresję, niedokrwistość i leukopenię, a leczenie rzadko przerywano z powodu działań niepożądanych. W części przypadków możliwe było kontynuowanie leczenia w postaci terapii podtrzymującej pemetreksedem, która charakteryzowała się dobrą tolerancją.

Według ChPL Pemetrexed Accord, w ramach wskazania rejestracyjnego do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy

toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej.

Dostępne dane mogą sugerować, że pemetreksed z karboplatiną stanowi potencjalną opcję ratunkową u pacjentów z zaawansowanym, opornym na leczenie zróżnicowanym rakiem tarczycy, zwłaszcza po niepowodzeniu wcześniejszych terapii ukierunkowanych molekularnie. Należy jednak mieć na uwadze ograniczony zakres dowodów klinicznych – wyłącznie z badań retrospektywnych (RWE) o niewielkiej liczebności populacji, obejmujących również monoterapię PEM; bez potwierdzenia w badaniach o wyższej wiarygodności, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o efektywności terapii PEM+Cb w ocenianym wskazaniu.

### Rekomendacje kliniczne

Przeanalizowano wytyczne 4 towarzystw naukowych dotyczących leczenia raka tarczycy: polskie – NIO 2022; europejskie – ESMO 2022; amerykańskie – NCCN 2026 i ASCO 2026. Spośród odnalezionych wytycznych jedynie NCCN 2026 zawierają bezpośrednie odniesienie do schematu karboplatyna–pemetreksed w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem promieniotwórczym. Wytyczne NCCN 2026 wskazują ten schemat jako „opcję przydatną w wybranych sytuacjach klinicznych” – u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu. Z kolei wytyczne ASCO 2026 wskazują, że u chorych z progresją po terapiach ukierunkowanych molekularnie i inhibitorach wielokinazowych można rozważyć chemioterapię cytotoksyczną, jednak zalecenie to oparto na dowodach niskiej jakości i nadano mu warunkową siłę rekomendacji. W części opisowej wytycznych ASCO przywołano również badanie dotyczące stosowania pemetreksedu z karboplatiną u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy, jednocześnie podkreślając ograniczoną bazę dowodową dla chemioterapii cytotoksycznej w tej populacji.

Zarówno wytyczne NIO 2022, jak i ESMO 2022 nie odnoszą się do możliwości stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną. Wytyczne NIO 2022 wskazują jedynie na brak udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w zróżnicowanym raku tarczycy.

### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie przeprowadzonych oszacowań można wskazać, że terapia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatiną jest terapia niskokosztocłonna, a wprowadzenie jej do refundacji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym może wiązać się z kosztami dla płatnika w wysokości ok. 171,1 tys. PLN w I roku oraz 91,5 tys. PLN w II roku analizy. Oszacowane koszty w wariancie minimalnym są o ok. 44% i 42% niższe odpowiednio w I i II roku analizy niż określone w wariancie podstawowym, natomiast w wariancie maksymalnym są o ok. 53% i 46% wyższe odpowiednio w I i II roku analizy niż w wariancie podstawowym.

Należy podkreślić, iż powyższa analiza ma charakter uproszczony – uwzględnia wyłącznie koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii, nie uwzględnia pozostałych kategorii kosztowych tj. m.in. leczenia zdarzeń niepożądanych. Istnieje również niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej, którą oparto na opinii jednego Eksperta klinicznego. Ponadto, przyjęto szereg założeń m.in. dotyczących efektów terapii na podstawie dostępnych, jednak ograniczonych dowodów klinicznych (wyłącznie dwa badania retrospektywne, o niskiej liczebności pacjentów). W związku z powyższym, oszacowania należy traktować jako pogładowe – rzeczywiste koszty terapii będą zależne wielu parametrów, w tym m.in. od charakterystyki pacjentów, czy uzyskiwanych rzeczywistych efektów klinicznych.

### Opinie ekspertów

Otrzymano opinię od jednego Eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie onkologii klinicznej. Zdaniem KK *„Proponowane rozszerzenie refundacji pemetreksedu nie ma na celu zastąpienia standardowych terapii ukierunkowanych stosowanych we wcześniejszych liniach leczenia RR-DTC. Jego celem byłoby zapewnienie aktywnej opcji terapeutycznej niewielkiej, ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów po wyczerpaniu dostępnych TKI, którzy nadal pozostają w stanie klinicznym umożliwiającym leczenie przeciwnowotworowe. W ocenianej sytuacji klinicznej istnieje niezaspokojona potrzeba terapeutyczna: po wyczerpaniu refundowanych TKI pacjenci nie mają obecnie w Polsce standardowej aktywnej kolejnej linii leczenia systemowego. Dostęp do pemetreksedu, przede wszystkim w schemacie z karboplatiną, stanowiłby zatem uzupełnienie sekwencji terapeutycznej, a nie zastąpienie terapii celowanych.”*

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 146, z późn. zm.) oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, pismem z dnia 12.07.2026 r. znak PLR2.4504.235.2.2026.KK Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- pemetreksed;

w zakresie wskazań do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:
  - progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

## 4. Problem zdrowotny

### 4.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C.73 - Nowotwór złośliwy tarczycy

#### Definicja

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się najczęściej z komórek pęcherzykowych tarczycy lub znacznie rzadziej (~5%) z komórek C (okołopęcherzykowych, wytwarzających kalcytoninę).

Klasyfikacja nowotworów tarczycy WHO z 2022 roku wyróżnia:

1) nowotwory niskiego ryzyka wywodzące się z komórek pęcherzykowych, co do których patolog nie może stwierdzić, czy są guzami łagodnymi, czy też mogą się rozwinąć w raka tarczycy

- a) dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości (*well-differentiated tumor of uncertain malignant potential* – WDT-UMP)
- b) guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości (*follicular tumor of uncertain malignant potential* – FT-UMP).

2) nowotwory złośliwe tarczycy wywodzące się z komórek pęcherzykowych

- a) rak pęcherzykowy tarczycy (FTC, ang. *follicular thyroid carcinoma*)
- b) inwazyjny otorebkowany wariant pęcherzykowy raka brodawkowego
- c) rak brodawkowy tarczycy (PTC, ang. *papillary thyroid cancer*) – najczęstszy (13 podtypów)
- d) rak onkocytarny tarczycy (OTC, ang. *oncocyctic thyroid cancer*)
- e) raki pochodzenia pęcherzykowego, o wysokim stopniu złośliwości
  - zróżnicowany rak tarczycy o wysokim stopniu złośliwości (HGDTTC, ang. *high-grade differentiated thyroid carcinoma*): brodawkowy, pęcherzykowy, onkocytarny
  - niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC, ang. *poorly differentiated thyroid carcinoma*)
- f) rak anaplastyczny (ATC, rak płaskonabłonkowy tarczycy uważany jest za jego podtyp).

Guzy z komórek onkocytarnych (in. onkocytów, komórek oksyfilnych; d. komórek Hürthle'a) to nowotwory o różnym stopniu złośliwości: nowotwór łagodny – gruczolak onkocytarny tarczycy; nowotwory złośliwe – rak onkocytarny tarczycy i rak onkocytarny tarczycy o wysokim stopniu złośliwości.

3) rak wywodzący się z komórek C tarczycy (okołopęcherzykowych) – rak rdzeniasty tarczycy.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5.>]

#### Etiologia i patogeneza

Za czynniki ryzyka raka tarczycy uznaje się:

- ekspozycję na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka tarczycy (raka brodawkowego), szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie (np. radioterapia z powodu chłoniaka Hodgkina);
- małą dostępność jodu w środowisku (na terenach ubogich w jod zwiększa się częstość występowania raka pęcherzykowego);
- czynniki dziedziczne (~25% przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne, spowodowane aktywującą mutacją zarodkową genu *RET*);
- onkogeny, np. aktywująca mutacja genu *BRAF* (najczęstsza mutacja somatyczna w raku brodawkowym tarczycy, wiąże się z nieco gorszym rokowaniem), mogą też występować mutacje *RAS* i *RET*;
- somatyczne mutacje genu *RET* (w raku rdzeniastym tarczycy), mutacje *RAS* (najczęstsze w raku pęcherzykowym).

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5.>]

## Objawy

Objawy nie są charakterystyczne – rozwijający się guzek zazwyczaj nie różni się od guzków łagodnych i dlatego do wczesnego rozpoznania raka należy wykorzystać BACC, choć metoda ta nie zawsze pozwala wystarczająco różnicować zmiany złośliwe i niezłośliwe. Przebieg naturalny zależy od typu histologicznego raka.

Wzrost raków zróżnicowanych jest zazwyczaj wolny; rzadko stwierdza się szybki wzrost guzka, jego wzmoczoną konsystencję, nieprzesuwalność względem podłoża lub chrypkę (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego). Gwałtowny, widoczny w badaniu przedmiotowym wzrost guzka, z rozległym naciekaniem otaczających struktur, jest jednym z najbardziej charakterystycznych objawów ATC (niezróżnicowanego raka tarczycy). Niekiedy pierwszym zauważonym objawem są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyi. Rzadko jako pierwsze rozpoznaje się przerzuty odległe; szczególnie niekorzystne jest powstanie przerzutów niejodochwytnych. Ból i duszność są pierwszymi objawami tylko w raku niezróżnicowanym.

W raku rdzeniastym tarczycy charakterystycznymi, ale rzadkimi objawami są biegunka i epizody nagłego zaczerwienienia skóry (*flush*) twarzy i szyi, wynikające z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Przebieg nieleczzonego raka rdzeniastego tarczycy jest niekorzystny, z rozsiewem choroby i zgonem chorego na ogół w ciągu kilku lat. Poważne zagrożenie jest spowodowane rozwojem ATC, który bardzo szybko rośnie – od pojawienia się pierwszych objawów związanych z naciekaniem tkanek szyi (w stadium nieresekcyjnym) do zgonu chorego mija kilka tygodni lub miesięcy.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5>]

## Rokowanie

Rak brodawkowaty w stadium mikroraka jest całkowicie uleczalny. W guzach <4 cm 10 lat przeżywa 90–95% chorych, a jeżeli rak rozlegle nacieka tkanki otaczające – tylko ~60%. U 5% chorych rozpoznanie ustala się późno i mimo leczenia tylko połowa z nich przeżywa 10 lat. W jodochwytnych przerzutach do płuc można osiągnąć remisję całkowitą; jeśli nie wykrywa się ich jeszcze w badaniu radiologicznym (faza mikrorozsiewu) – prawdopodobieństwo wyleczenia sięga 80%. W przerzutach do kości, nawet jodochwytnych, rokowanie jest znacznie gorsze. W raku pęcherzykowym odsetki przeżyć 10-letnich są na ogół o ~10% mniejsze. W odróżnicowanych rakach tarczycy średni czas przeżycia skraca się do 3–5 lat. Rokowanie w rakach zróżnicowanych tarczycy jest na ogół bardzo dobre, wyraźnie lepsze u chorych młodszych (rozpoznanie raka <55. rż.). Ryzyko wznowy po przebytym leczeniu jest największe w ciągu pierwszych 5 lat, jednak należy się z nim liczyć przez całe życie, dlatego chorzy mogą wymagać stałej kontroli w ośrodku leczącym, w późniejszym okresie rzadziej – co 5–10 lat.

Obecnie stosuje się ciągłą stratyfikację ryzyka, opartą na odpowiedzi na przeprowadzone leczenie. Nie ma danych potwierdzających wydłużenie życia u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych, niemniej wydłużają one znacząco czas do progresji choroby. Poważnym zagrożeniem jest rozwój niezróżnicowanego raka tarczycy (ATC), w którym wzrost guza jest szybki i prowadzi do zgonu chorego w dramatycznych okolicznościach (śmierć z uduszenia); większość chorych otrzymujących agresywne leczenie umiera z powodu przerzutów odległych (w płucach, kościach i/lub w mózgu) w ciągu 1–2 lat od rozpoznania.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5>]

## Epidemiologia

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. rż. Według danych KRN za 2023 r. surowy współczynnik<sup>3</sup> zapadalności na nowotwory tarczycy (C73) wyniósł 14,30/100 000 (5,70/100 000 dla mężczyzn i 22,33/100 000 dla kobiet), natomiast liczba zachorowań wynosiła 5 389 osób (1038 u mężczyzn i 4351 u kobiet). W ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań znacząco wzrosła.

Według danych zamieszczonych na stronie orphan.net zróżnicowany rak tarczycy (DTC) jest najczęstszym nowotworem tarczycy. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wynosi 1/10 000 osób. Rak oporny na terapię jodem promieniotwórczym występuje u 2/3 pacjentów z przerzutami odległymi, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi podczas terapii jodem. Taki stan występuje niezwykle rzadko i dotyczy 4–5 osób/mln populacji.

[Źródła: Analiza weryfikacyjna AOTMiT Nr: OT.4331.68.2019; Krajowy Rejestr Nowotworów: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>]

<sup>3</sup> liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji

4.2.    **Liczebność populacji wnioskowanej**

**Eksperci kliniczni**

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego otrzymaną w trakcie prac nad niniejszym raportem.

**Tabela 1. Oszacowania populacji docelowej wg eksperta klinicznego**

| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                              | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło danych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej                                                                                                                                                                        |                                |                                                |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) z opornością na jod promieniotwórczy w chorobie zaawansowanej, w przypadku progresji choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii. | ok. 20–40 chorych              | ok. 10–20 chorych/rok                          | ok. 50–70%                                                                              | Szacunek ekspercki.<br>Brak danych NFZ pozwalających bezpośrednio określić liczebność populacji chorych z RR-DTC po progresji po dwóch kolejnych liniach TKI. Punktem odniesienia dla oszacowania są dane AOTMiT dotyczące liczebności populacji RR-DTC oraz rzeczywistego wykorzystania terapii systemowych w Polsce (opracowanie analityczne: OT.422.0.80.2024).<br>Dalsze zawężenie populacji uwzględnia konieczność progresji po dwóch liniach TKI, zachowany stan sprawności i wydolność narządową umożliwiające zastosowanie chemioterapii oraz brak preferowanej dostępnej terapii molekularnie ukierunkowanej. Ze względu na brak bezpośrednich danych krajowych podane wartości należy traktować jako orientacyjne zakresy eksperckie. |

## 5. Interwencje oceniane i alternatywne technologie medyczne

### 5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Wniosek dotyczy produktów zawierających substancję czynną:

- pemetreksed,

we wskazaniu:

zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytarny) z opornością na jod promieniotwórczy w skojarzeniu z karboplatiną w chorobie zaawansowanej:

– progresja choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I i II linii.

**Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego**

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Substancja czynna</b>        | Pemetreksed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kod ATC</b>                  | L01BA04<br>Cytostatyki, analogi kwasu foliowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zarejestrowane wskazania</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z cisplatyną u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej;</li> <li>• w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;</li> <li>• w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny</li> <li>• w monoterapii jest wskazana do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Sposób podania</b>           | Podanie we wlewie dożylnym (w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mechanizm działania</b>      | Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folinianiny niezbędne dla podziału komórek. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folinianiny uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folinianów i białka błonowego wiążącego folinianiny. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych. |

Źródło: na podstawie ChPL Pemetrexed Accord

W ChPL wskazano, że Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek przeprowadzania badań pemetreksedu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonych wskazaniach.

Należy zaznaczyć, że wniosek dotyczy oceny pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną, która nie posiada rejestracji w leczeniu raka tarczycy, jednak jest finansowana ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10 C73 (nowotwór złośliwy tarczycy) na podstawie katalogu chemioterapii (załącznik C.6 do Obwieszczenia refundacyjnego Ministra Zdrowia). Tym samym stanowi technologię refundowaną w analizowanej populacji, pomimo pozarejestracyjnego charakteru zastosowania.

## 5.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi dot. oceny technologii medycznych AOTMiT 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.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, odnalezione wytyczne kliniczne oraz finansowane w Polsce technologie medyczne, zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, należy wskazać, że u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i opornością na jod promieniotwórczy w chorobie zaawansowanej, z progresją choroby po poprzedniej terapii z zastosowaniem TKI w I i II linii brak jest obecnie refundowanej aktywnej terapii systemowej o udowodnionej skuteczności. W praktyce klinicznej postępowanie obejmuje przede wszystkim leczenie objawowe i paliatywne (ang. *best supportive care*, BSC) oraz, w uzasadnionych przypadkach, miejscowe metody kontroli ognisk choroby.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że część międzynarodowych wytycznych klinicznych wskazuje możliwość stosowania kolejnych terapii systemowych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wytyczne NCCN 2026 rekomendują m.in. kabozantynib u chorych z progresją po leczeniu lenwatynibem i/lub sorafenibem, z kolei wytyczne ASCO 2026 zalecają stosowanie kabozantynibu w kolejnej linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że terapie te nie stanowią obecnie standardu finansowanego ze środków publicznych w Polsce dla ocenianej populacji.

Mając powyższe na względzie, za najbardziej właściwy komparator dla ocenianej technologii uznano BSC.

**Tabela 3. Technologie alternatywne - opinia eksperta klinicznego**

| Aktualnie stosowane technologie medyczne                                                                                                   | Odsetek pacjentów stosujących aktualnie                                                               | Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | Technologia najtańsza               | Technologia najskuteczniejsza | Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b><br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p> |                                                                                                       |                                                                                    |                                     |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Leczenie objawowe / best supportive care (BSC)                                                                                             | Brak standardowej refundowanej kolejnej aktywnej terapii systemowej o udowodnionej skuteczności / BSC | Brak możliwości wiarygodnego oszacowania                                           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>      | <p>W populacji docelowej, tj. u chorych z zaawansowanym RR-DTC po progresji po dostępnych refundowanych liniach TKI, brak jest obecnie w Polsce standardowej refundowanej kolejnej aktywnej terapii systemowej o udowodnionej skuteczności.</p> <p>Postępowanie jest zindywidualizowane i może obejmować BSC, leczenie objawowe i paliatywne oraz miejscowe metody kontroli wybranych ognisk choroby.</p> |

Dodatkowo w kwestii technologii opcjonalnej Ekspert wskazał:

*„Obecnie w Polsce chorzy z zaawansowanym RR-DTC po wyczerpaniu dostępnych refundowanych linii TKI nie mają dostępu do standardowej refundowanej kolejnej linii aktywnej terapii systemowej. Postępowanie obejmuje BSC, w tym leczenie objawowe i paliatywne oraz, zależnie od sytuacji klinicznej, miejscowe metody kontroli wybranych ognisk choroby.*

*Możliwości leczenia systemowego w Polsce są przy tym węższe niż wskazywane w aktualnych wytycznych międzynarodowych. NCCN Thyroid Carcinoma Version 2.2026 wskazuje lenwatynib jako preferowaną opcję leczenia systemowego (category 1), jednak lek ten nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w RR-DTC. NCCN wymienia również schemat karboplatyna–pemetreksed jako opcję useful in certain circumstances u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu.”*

## 6. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do pięciu ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano jedną opinię, od:

- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                        | Odpowiedź                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                | prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?                                                                                                                                                 | <p>Podstawowym problemem jest brak standardowej aktywnej terapii systemowej po wyczerpaniu dostępnych w Polsce refundowanych linii TKI (sorafenib, kabozantynib). U części chorych podczas leczenia TKI dochodzi do wtórnej oporności i progresji choroby, natomiast u innych możliwość kontynuacji terapii ogranicza toksyczność wymagająca redukcji dawki, czasowego wstrzymania leczenia lub jego trwałego zakończenia.</p> <p>Problem kliniczny dotyczy zwłaszcza pacjentów, którzy mimo progresji pozostają w dobrym lub umiarkowanie dobrym stanie sprawności ogólnej, zachowują wydolność narządową i potencjalnie mogą odnieść korzyść z kolejnej aktywnej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>W tej sytuacji zakończenie dostępnej sekwencji refundowanego leczenia systemowego nie musi oznaczać wyczerpania możliwości aktywnego leczenia z punktu widzenia stanu klinicznego chorego, lecz wynika również z ograniczeń dostępności kolejnych terapii.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | <p>Istotnym problemem systemowym jest ograniczony dostęp do sekwencyjnego leczenia RR-DTC zgodnego z aktualnymi standardami międzynarodowymi. NCCN Thyroid Carcinoma Version 2.2026 wskazuje lenwatynib jako preferowaną opcję leczenia systemowego category 1 u chorych z miejscowo zaawansowanym, szybko postępującym i/lub objawowym albo nawrotowym, miejscowym lub przerzutowym RR-DTC.</p> <p>Preferencyjne miejsce lenwatynibu znajduje oparcie w wysokiej jakości danych klinicznych. W randomizowanym badaniu III fazy SELECT, obejmującym 392 chorych z progresywnym RR-DTC, zastosowanie lenwatynibu wydłużyło medianę PFS z 3,6 do 18,3 miesiąca w porównaniu z placebo (HR 0,21; <math>p &lt; 0,001</math>), natomiast ORR wyniósł odpowiednio 64,8% i 1,5% [5]. Korzyść w zakresie PFS obserwowano we wszystkich prespecyfikowanych podgrupach, w tym również u chorych wcześniej leczonych innym TKI.</p> <p>W Polsce lenwatynib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu, mimo że był przedmiotem oceny refundacyjnej. W 2021 r. Prezes AOTMiT rekomendował objęcie leku refundacją w RR-DTC pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Brak finansowania lenwatynibu ogranicza możliwość zastosowania optymalnej sekwencji leczenia zgodnej z aktualnymi standardami.</p> <p>Z punktu widzenia organizacji systemu poprawę sytuacji pacjentów zapewniłoby zatem zarówno umożliwienie dostępu do lenwatynibu jako preferowanej opcji wcześniejszej linii, jak i zapewnienie aktywnej możliwości terapeutycznej po progresji lub nietolerancji dostępnych TKI.</p> <p>W populacji po wyczerpaniu refundowanych TKI pemetreksed, przede wszystkim w skojarzeniu z karboplatiną, mógłby częściowo wypełnić istniejącą lukę terapeutyczną. Schemat karboplatyna–pemetreksed jest wymieniony w NCCN v.2.2026 jako opcja useful in certain circumstances u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu. W retrospektywnej analizie Mayo Clinic obejmującej 11 chorych z zaawansowanymi rakami tarczycy leczonych tym schematem, w tym 7 z DTC/PDTC, mediana PFS w grupie DTC wyniosła 29 miesięcy. Wyniki te należy interpretować jako obiecujący sygnał aktywności, z uwzględnieniem retrospektywnego charakteru analizy oraz bardzo małej liczebności badanej grupy.</p> <p>Równolegle istotne jest zapewnienie dostępu do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej identyfikację chorych kwalifikujących się do terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Potencjalnym problemem związanym z ocenianą technologią pozostaje ograniczona baza dowodów klinicznych dla schematu pemetreksed–karboplatyna w RR-DTC oraz toksyczność charakterystyczna dla chemioterapii cytotoksycznej. Uzasadnia to ograniczenie jej stosowania do odpowiednio wyselekcjonowanych chorych po wyczerpaniu bardziej preferowanych opcji leczenia.</p> |

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>                             | <p><i>Najistotniejszym potencjalnym ryzykiem byłoby zastosowanie pemetreksedu na zbyt wczesnym etapie leczenia, przed wykorzystaniem terapii posiadających silniejszą bazę dowodową lub przed oceną możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie.</i></p> <p><i>Zasadne jest zatem precyzyjne określenie populacji docelowej jako chorych z zaawansowanym RR-DTC, z udokumentowaną progresją lub nietolerancją po wyczerpaniu dostępnych wcześniejszych linii leczenia systemowego, którzy pozostają w stanie sprawności umożliwiającym zastosowanie chemioterapii.</i></p> <p><i>Przed kwalifikacją do leczenia należy ocenić możliwość zastosowania skutecznej terapii molekularnie ukierunkowanej oraz przeciwwskazania do pemetreksedu i pochodnej platyny. Leczenie nie powinno być stosowane u chorych, u których przewidywane ryzyko toksyczności przewyższa prawdopodobną korzyść kliniczną.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p> | <p><i>Potencjalnie największą korzyść mogą odnieść chorzy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>– z udokumentowaną progresją zaawansowanego RR-DTC po wyczerpaniu dostępnych TKI;</i></li> <li><i>– pozostający w dobrym lub umiarkowanie dobrym stanie sprawności ogólnej, przede wszystkim ECOG 0–2;</i></li> <li><i>– z zachowaną wydolnością szpiku oraz funkcją nerek i innych narządów umożliwiającą bezpieczne zastosowanie chemioterapii;</i></li> <li><i>– z aktywną, postępującą lub objawową chorobą wymagającą dalszego leczenia systemowego;</i></li> <li><i>– bez dostępnej terapii molekularnie ukierunkowanej o udokumentowanej skuteczności albo po jej wcześniejszym wykorzystaniu.</i></li> </ul> <p><i>Obecnie brak jest wiarygodnego histopatologicznego lub molekularnego biomarkera odpowiedzi na pemetreksed. Nie ma zatem podstaw do rutynowego wyodrębniania dodatkowych podgrup na podstawie stopnia dedyferencji, indeksu proliferacyjnego lub innych cech biologicznych nowotworu.</i></p>                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>          | <p><i>Do grup, u których zastosowanie pemetreksedu nie powinno być preferowane, należą:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>– pacjenci ze stabilną, wolno postępującą i bezobjawową chorobą, niewymagającą aktualnie leczenia systemowego;</i></li> <li><i>– chorzy, u których nie wykorzystano jeszcze standardowych dostępnych terapii TKI;</i></li> <li><i>– pacjenci posiadający możliwy do wykorzystania cel molekularny i dostęp do skutecznej terapii ukierunkowanej, która powinna mieć pierwszeństwo przed nieswoistą chemioterapią;</i></li> <li><i>– chorzy w złym stanie sprawności ogólnej, u których prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z chemioterapii jest niewielkie;</i></li> <li><i>– pacjenci z istotną niewydolnością narządową lub innymi przeciwwskazaniami do pemetreksedu albo pochodnej platyny.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Inne uwagi</b></p>                                                                                                                                          | <p><i>Proponowane rozszerzenie refundacji pemetreksedu nie ma na celu zastąpienia standardowych terapii ukierunkowanych stosowanych we wcześniejszych liniach leczenia RR-DTC. Jego celem byłoby zapewnienie aktywnej opcji terapeutycznej niewielkiej, ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów po wyczerpaniu dostępnych TKI, którzy nadal pozostają w stanie klinicznym umożliwiającym leczenie przeciwnowotworowe.</i></p> <p><i>W ocenianej sytuacji klinicznej istnieje niezaspokojona potrzeba terapeutyczna: po wyczerpaniu refundowanych TKI pacjenci nie mają obecnie w Polsce standardowej aktywnej kolejnej linii leczenia systemowego. Dostęp do pemetreksedu, przede wszystkim w schemacie z karboplatiną, stanowiłby zatem uzupełnienie sekwencji terapeutycznej, a nie zastąpienie terapii celowanych.</i></p> <p><i>Ze względu na małą liczebność populacji oraz ograniczony poziom dowodów zasadne byłoby stosowanie tej terapii w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu zaawansowanych nowotworów tarczycy oraz systematyczne gromadzenie danych dotyczących skuteczności, czasu trwania odpowiedzi i bezpieczeństwa leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</i></p> |

## 7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu, w dniu 12 sierpnia 2026 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK [<https://ptok.pl/>]
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), [<https://pto.med.pl/>]
- Krajowy Ośrodek Monitorujący, [<https://kom.nio.gov.pl/>]
- Polskie Towarzystwo Neuroendokrynne, [<https://www.ptendo.org.pl/>]
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN [<https://www.nccn.org/>]
- European Society for Medical Oncology, ESMO [<https://www.esmo.org/>]
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), [<https://www.asco.org/>]
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>;

Odnaleziono wytyczne 4 towarzystw naukowych (opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat) dotyczących leczenia raka tarczycy: polskie – NIO 2022; europejskie – ESMO 2022; amerykańskie – NCCN 2026 i ASCO 2026.

Spośród odnalezionych wytycznych jedynie NCCN 2026 zawierają bezpośrednie odniesienie do schematu karboplatyna–pemetreksed w leczeniu DTC opornego na leczenie jodem promieniotwórczym. Wytyczne NCCN 2026 wskazują ten schemat jako „opcję przydatną w wybranych sytuacjach klinicznych” – u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu. Z kolei wytyczne ASCO 2026 wskazują, że u chorych z progresją po terapiach ukierunkowanych molekularnie i inhibitorach wielokinazowych można rozważyć chemioterapię cytotoksyczną, jednak zalecenie to oparto na dowodach niskiej jakości i nadano mu warunkową siłę rekomendacji. W części opisowej wytycznych ASCO przywołano również badanie dotyczące stosowania pemetreksedu z karboplatyną u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy, jednocześnie podkreślając ograniczoną bazę dowodową dla chemioterapii cytotoksycznej w tej populacji.

Zarówno wytyczne NIO 2022, jak i ESMO 2022 nie odnoszą się do możliwości stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatyną. Wytyczne NIO 2022 wskazują jedynie na brak udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w zróżnicowanym raku tarczycy. Wytyczne NIO 2022 nie wskazują standardowej kolejnej aktywnej terapii systemowej po wyczerpaniu leczenia TKI. Dokument dopuszcza kontynuację leczenia celowanego molekularnie tak długo, jak długo chory odnosi korzyść kliniczną lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku braku innych opcji terapeutycznych wskazuje się, że możliwe jest również kontynuowanie leczenia celowanego mimo progresji radiologicznej, jeśli terapia przynosi korzyść kliniczną, jest dobrze tolerowana i pacjent wyraża zgodę.

W przeciwieństwie do schematu karboplatyna–pemetreksed, który został bezpośrednio wymieniony jedynie w wytycznych NCCN 2026, zagraniczne wytyczne (ESMO 2022, NCCN 2026 oraz ASCO 2026) jako opcję leczenia kolejnej linii m.in. po wcześniejszej terapii TKI, wskazują kabozantynib.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych klinicznych**

| Organizacja, rok (kraj/region)          | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NCCN 2026</b><br>(Stany Zjednoczone) | <p><u>Zróżnicowany rak tarczycy (brodawkowaty, pęcherzykowy lub onkocytny) – miejscowo inwazyjna, szybko postępująca i/lub objawowa choroba nawrotowa oporna na radiojod lub choroba przerzutowa</u></p> <p>Terapie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenwatynib (kategoria 1).</li> <li>• U chorych z guzami z fuzją NTRK1/2/3: entrektynib, larotrektytib lub repotrektytib.</li> <li>• U chorych z rearanżacją genu RET: pralsetynib lub selperkatynib.</li> </ul> <p>Opcje przydatne w wybranych sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib (kategoria 1).</li> <li>• Kabozantynib u chorych z progresją po leczeniu lenwatynibem i/lub sorafenibem (kategoria 1 dla raka brodawkowego; kategoria 2A dla raka pęcherzykowego i onkocytnego).</li> <li>• Ipilimumab z niwolumabem (wyłącznie w badaniach klinicznych).</li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)       | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Karboplatyna z pemetrekse w przypadku progresji choroby po wcześniejszym leczeniu.</b></li> <li>Dabrafenib z trametynibem u chorych z mutacją BRAF V600E, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i brak jest satysfakcjonujących alternatywnych opcji terapeutycznych.</li> <li>Binimetynib z enkorafenibem u chorych z mutacją BRAF V600E, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i brak jest satysfakcjonujących alternatywnych opcji terapeutycznych.</li> <li>Lenwatynib z pembrolizumabem w przypadku progresji podczas leczenia lenwatynibem.</li> <li>Pembrolizumab u chorych z TMB <math>\geq 10</math> mut/Mb lub nowotworami MSI-H/dMMR po progresji po wcześniejszym leczeniu i przy braku satysfakcjonujących alternatywnych opcji terapeutycznych.</li> <li>W przypadku braku dostępności lub zasadności badań klinicznych oraz innych terapii systemowych można rozważyć: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib, dabrafenib (u chorych z mutacją BRAF V600E; kategoria 2B) lub wemurafenib (u chorych z mutacją BRAF V600E; kategoria 2B).</li> </ul> <p><u>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.</u><br/> Kategorie rekomendacji NCCN:<br/> Kategoria 1 – zalecenie oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych oraz jednolitym konsensusie ekspertów NCCN.<br/> Kategoria 2A – zalecenie oparte na niższej jakości dowodach naukowych przy jednolitym konsensusie ekspertów NCCN.<br/> Kategoria 2B – zalecenie oparte na niższej jakości dowodach naukowych przy częściowym konsensusie ekspertów NCCN.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ASCO 2026</b><br>(Stany Zjednoczone) | <p><u>Leczenie kolejnej linii (subsequent-line setting) nawrotowego/przerzutowego dobrze zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W kolejnej linii leczenia klinicyści powinni oferować kabozantynib. [Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]</li> <li>W kolejnej linii leczenia u chorych z obecnością zmian genomowych, wcześniej leczonych MKI, klinicyści powinni oferować terapie ukierunkowane molekularnie, tj. inhibitory NTRK, BRAF V600E lub RET. [Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna.]</li> <li>W kolejnej linii leczenia możliwe jest dodanie pembrolizumabu do lenwatynibu u chorych z progresją choroby podczas leczenia samym lenwatynibem. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa.]</li> <li><b>W kolejnej linii, u chorych z progresją po terapiach ukierunkowanych molekularnie i MKI, klinicyści mogą zaoferować chemioterapię cytotoksyczną. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa.]</b></li> </ul> <p><u>Leczenie kolejnej linii (subsequent-line setting) opornego na radiojod nawrotowego/przerzutowego HGGTC i PDTC</u><br/> <i>W wytycznych wskazano, że dane dotyczące DHGTC/PDTC jako odrębnej populacji są ograniczone i w dużej mierze pochodzą z analiz podgrup badań dotyczących raka dobrze zróżnicowanego albo anaplastycznego tarczycy.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z opornym na radiojod DHGTC lub PDTC, których guzy zawierają możliwe do leczenia zmiany genomowe, terapie ukierunkowane molekularnie mogą być oferowane w I lub kolejnej linii leczenia. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa]. <i>ASCO zaznacza jednak, że ze względu na brak solidnych danych klinicznych specyficznie dla tej populacji nie ma wystarczających dowodów do formalnej rekomendacji za lub przeciw rutynowemu stosowaniu tych terapii.</i></li> <li><b>W I lub kolejnej linii leczenia radioopornego DHGTC lub PDTC dane są niewystarczające, aby rekomendować za lub przeciw stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. [Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa].</b></li> </ul> <p>Komentarz: W części opisowej ASCO wskazuje, że nie odnaleziono prospektywnych ani retrospektywnych badań chemioterapii cytotoksycznej w I lub kolejnej linii specyficznie dla PDTC lub DHGTC; przywołano jedynie nowsze badanie dotyczące ratunkowego stosowania pemetrekse z karboplatiną u chorych z zaawansowanym opornym rakiem tarczycy, które obejmowało 7 pacjentów z DTC lub PDTC. Wskazano, że brak jest wystarczających dowodów do rekomendowania chemioterapii cytotoksycznej w PDTC lub DHGTC; jednocześnie schematy takie jak karboplatyna lub pemetrekse, taksany albo doksorubicyna mogą być rozważane po progresji po alternatywnych terapiach systemowych.</p> <p><i>Jakość dowodów: Wysoka – duża pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana – umiarkowana pewność; rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego; Niska – ograniczona pewność; rzeczywisty efekt może istotnie różnić się od oszacowanego; Bardzo niska – bardzo mała pewność; rzeczywisty efekt prawdopodobnie istotnie różni się od oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła zalecenia: Silne – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko lub, w przypadku zaleceń przeciw interwencji, ryzyko przewyższa korzyści; większość dobrze poinformowanych osób wybrałaby takie postępowanie; Warunkowe – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko lub odwrotnie, ale istnieje istotna niepewność; część dobrze poinformowanych osób mogłaby wybrać inne postępowanie.</i></p> |
| <b>NIO 2022</b><br>(Polska)             | <p><u>Nawrotowy lub oporny zróżnicowany rak tarczycy; leczenie nawrotu lokoregionalnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawową terapią nawrotów miejscowych jest leczenie operacyjne. Leczenie jodem radioaktywnym stosuje się, jeśli jest wskazane. [SoR: 2A QoE: IV; SoR: 1 QoE: +++]</li> <li>W przypadku nieoperacyjnych, opornych na leczenie jodem radioaktywnym nawrotów, wykazujących progresję pomimo wcześniejszego leczenia, stosuje się teleradioterapię lub można rozważyć inne miejscowe opcje leczenia, np. termoablację, przeskrórną iniekcję etanolu [SoR: 2B QoE: IV; SoR: 1 QoE: +]</li> </ul> <p><u>Chemioterapia w raku tarczycy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. [SoR: 2A QoE: V; SoR: 1 QoE: +]</b></li> </ul> <p><u>Terapia celowana molekularnie w raku zróżnicowanym raku tarczycy</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia celowana, tj. inhibitory kinazy tyrozynowej, jest zalecana u pacjentów z zaawansowaną nieoperacyjną chorobą lub mnogimi przerzutami opornymi na leczenie jodem radioaktywnym, którzy spełniają kryteria choroby mierzalnej według RECIST i progresji przed rozpoczęciem leczenia. [SoR: 1 QoE: II; SoR: 1 QoE: +++]</li> <li>• Terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej nie prowadzi do wyleczenia. [SoR: 2A QoE: II; SoR: 1 QoE: +++]</li> <li>• Sorafenib lub lenwatynib mogą być stosowane jako leczenie I rzutu. [SoR: 1 QoE: II; SoR: 1 QoE: +++]</li> <li>• Lenwatynib lub kabozantynib mogą być stosowane w leczeniu drugiego rzutu. [SoR: 1 QoE: II; SoR: 1 QoE: +++]</li> <li>• Selekttywne inhibitory ukierunkowane na fuzję RET, tj. selperkatynib i pralsetynib, lub NTRK, tj. larotrektytib, mogą być stosowane u pacjentów, u których wykazano odpowiednie cele molekularne w komórkach nowotworowych. [SoR: 1 QoE: V; SoR: 1 QoE: ++]</li> <li>• Leczenie TKI powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyść z leczenia albo do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. [SoR: 2A QoE: IV; SoR: 1 QoE: +]</li> <li>• W przypadku braku innych opcji terapeutycznych leczenie TKI może być kontynuowane nawet w przypadku progresji radiologicznej, jeśli terapia przynosi korzyść kliniczną, jest dobrze tolerowana, a pacjent wyraża zgodę na takie leczenie. [SoR: 2A QoE: IV; SoR: 1 QoE: +]</li> </ul> <p><i>Sila zaleceń i poziom dowodów:</i><br/> <i>SoR: 2A – zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i><br/> <i>QoE: II – małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogennością; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i><br/> <i>SoR: 1 – mocna siła rekomendacji (korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko)</i><br/> <i>QoE: + – niska jakość dowodów (badania obserwacyjne, opisy przypadków), rekomendacja może się zmienić, jeśli pojawią się nowe dowody naukowe wysokiej jakości; ++ – umiarkowana jakość dowodów (RCT z istotnymi ograniczeniami lub dość silny dowód z badań obserwacyjnych), może być zastosowana u większości chorych w większości okoliczności; +++ – wysoka jakość dowodów (RCT bez istotnych ograniczeń lub bardzo silny dowód z badań obserwacyjnych), może być zastosowana u większości chorych i w większości okoliczności</i></p> |
| <b>ESMO 2022 – aktualizacja wytycznych z 2019</b><br>(Europa) | <p><u>Leczenie chorych z zaawansowanym/przerzutowym DTC opornym na RAI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabozantynib jest opcją leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, u których doszło do progresji po leczeniu inhibitorami wielokinazowymi (MKI) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 2].</li> <li>• W Europie selperkatynib jest opcją leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy z fuzją RET, którzy wcześniej otrzymali leczenie MKI z zastosowaniem sorafenibu, lenwatynibu lub obu leków [V, B; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B; zatwierdzony przez EMA, niezatwierdzony przez FDA w tym wskazaniu].</li> <li>• W Stanach Zjednoczonych selperkatynib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym, z fuzją RET, niezależnie od tego, czy chorzy otrzymali wcześniej leczenie MKI z zastosowaniem sorafenibu, lenwatynibu lub obu leków [V, B; ESCAT: I-B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA w tym wskazaniu].</li> <li>• W Stanach Zjednoczonych pralsetynib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy z fuzją RET, którzy wymagają leczenia systemowego i są oporni na leczenie jodem promieniotwórczym [V, B; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA].</li> <li>• Larotrektytib jest opcją leczenia dorosłych i dzieci z przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, niekwalifikującymi się do leczenia chirurgicznego, u których nie ma satysfakcjonujących opcji terapeutycznych [V, B; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-C].</li> <li>• Entrektytib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z przerzutowymi lub nieresekcyjnymi guzami litymi z fuzją NTRK, u których doszło do progresji pomimo leczenia standardowego [V, B; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-C].</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Opis zaleceń klinicznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><b>RAI-refractory, advanced/metastatic DTC</b></p> <p><b>Asymptomatic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Stable disease<sup>a</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Active surveillance [IV, B]<br/>Cross-sectional imaging at 3 months; if stable disease, repeat imaging at 6 months<br/>Periodic serum Tg and TgAb levels<sup>c</sup><br/>Optional: FDG-PET-CT<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li><b>Progressive disease<sup>b</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Single lesion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Locoregional therapy [IV, B]</li> </ul> </li> <li><b>Multiple lesion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemic therapy: Lenvatinib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup><br/>Sorafenib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup><br/>Other options: Pralsetinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B]<sup>d,e,f</sup> or Selpercatinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B]<sup>d,e,f</sup><br/>Entrectinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-C]<sup>d,e,f</sup> or Larotrectinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-C]<sup>d,e,f</sup></li> <li>Option after lenvatinib and sorafenib: Cabozantinib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Symptomatic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Single lesion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Locoregional therapy [IV, B]</li> </ul> </li> <li><b>Multiple lesions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Locoregional therapy to palliate symptoms [IV, B]</li> <li>Systemic therapy for disease control: Lenvatinib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup><br/>Sorafenib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup><br/>Other options: Pralsetinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B]<sup>d,e,f</sup> or Selpercatinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B]<sup>d,e,f</sup><br/>Entrectinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-C]<sup>d,e,f</sup> or Larotrectinib<sup>a</sup> [V, B; MCBS 3; ESCAT I-C]<sup>d,e,f</sup></li> <li>Option after lenvatinib and sorafenib: Cabozantinib [I, A; MCBS 2]<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><small>Figure 4. Recommendations for management of RAI-refractory, advanced/metastatic DTC patients. Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. DTC, differentiated thyroid cancer; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; FDA, Food and Drug Administration; FDG-PET, [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography; FDG-PET-CT, [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography-computed tomography; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MKI, multikinase inhibitor; NGS, next-generation sequencing; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; RAI, radioactive iodine; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TC, thyroid cancer; Tg, thyroglobulin; TgAb, serum thyroglobulin antibody.</small></p> <p><b>Poziom dowodów naukowych:</b></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – Badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV – Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>D – Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</i></p> <p><i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p> |

## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną w ocenianym wskazaniu.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.08.2026 r.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania oraz schemat PRISMA zostały przedstawione w rozdziale 11.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

| Element PICOS  | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kryteria wykluczenia                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Populacja      | Pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (brodawkowym, pęcherzykowym lub onkocytarnym) w stadium zaawansowanym z opornością na jod promieniotwórczy, z progresją choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych                                                             | Inna niż w kryteriach włączenia                             |
| Interwencja    | Pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> m.c) w skojarzeniu z karboplatiną.                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                           |
| Komparator     | Brak ograniczeń.<br>Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdz. 5.2. „Alternatywne technologie medyczne”                                                                                                                                                                                                     | -                                                           |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia tj. <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite (OS)</li><li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• odpowiedź na leczenie (ORR)</li><li>• kontrola choroby / czas trwania odpowiedzi (DOR)</li></ul> Jakość życia<br>Bezpieczeństwo | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki. |
| Typ badań      | Przeglądy systematyczne z i bez metaanalizy;<br>Badania kliniczne, kliniczno-obserwacyjne i RWD.<br>W przypadku nieodnalezienia ww. badań, dopuszczono możliwość włączenia publikacji niższej jakości.<br>Publikacje pełnotekstowe.                                                                        | -                                                           |
| Inne           | W języku polskim lub angielskim                                                                                                                                                                                                                                                                            | W języku innym niż polski i angielski                       |

### 8.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 badania obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (retrospektywne – Lee 2024 i Boucai 2026).

#### 8.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie                                        | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lee 2024</b><br><u>Źródło finansowania:</u> | <u>Typ badania:</u><br>obserwacyjne, retrospektywne<br><br><u>Populacja:</u><br>do badania włączono pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy, którzy w latach 2019-2024 byli leczeni pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatiną w Klinice Mayo w Rochester w stanie Minnesota (USA), niezależnie od odpowiedzi na leczenie. |

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Brak informacji; badanie zatwierdzone przez Mayo Foundation Institutional Review Board</p> <p><u>Brak odniesienia do konfliktów interesów</u></p>                                                                                                                                                                             | <p><u>Interwencja:</u><br/>pemetrekse w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> oraz karboplatinę (AUC 5–6) podawano dożylnie co 21 dni (1 cykl). W kolejnych cyklach, w przypadku wystąpienia objawów toksyczności, dawki leku zmniejszano zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeden pacjent po zakończeniu ośmiu cykli terapii PEM+Cb przeszedł na monoterapię pemetrekse w schemacie podtrzymującym.</p> <p><u>Gromadzone dane, oceniane punkty końcowe:</u><br/>Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej, przebiegu klinicznego, wyników badań patologicznych oraz wyników badań obrazowych zostały pozyskane z elektronicznej dokumentacji medycznej. Badania molekularne przeprowadzono metodą immunohistochemiczną (IHC) lub sekwencjonowaniem nowej generacji (NGS).<br/>Do oceny najlepszej ogólnej odpowiedzi (ang. <i>best overall response</i>) po rozpoczęciu leczenia PEM+Cb zastosowano kryteria RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>) w wersji 1.1. Do podsumowania danych demograficznych wykorzystano statystykę opisową. Dane katagoryczne przedstawiono jako częstotliwości bezwzględne lub względne (w procentach).<br/>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia PEM+Cb do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1.<br/>Zdarzenia niepożądane (AEs) oceniano zgodnie z CTCAE w wersji 5.0.<br/>Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania BlueSky Statistics.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Boucai 2026</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Autorzy wskazali wsparcie finansowe w postaci grantu (NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748);<br/>Badanie zostało zweryfikowane i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną MSKCC (IRB nr 16-1400)</p> <p><u>Zadeklarowano brak konfliktów interesów</u></p> | <p><u>Typ badania:</u><br/>obserwacyjne, kohortowe badanie retrospektywne</p> <p><u>Populacja:</u><br/>do badania włączano pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem tarczycy (zróżnicowanym – DTC, niskozróżnicowanym – PDTC lub anaplastycznym – ATC), leczonych pemetrekse w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną z powodu postępującego raka tarczycy w 1 ośrodku referencyjnym trzeciego stopnia (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nowy Jork, USA) od 1 grudnia 2023 r., do 31 grudnia 2025 r.</p> <p><u>Interwencja:</u><br/>Pacjenci byli leczeni pemetrekse w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawanym dożylnie co 21 dni wraz z suplementacją witaminy B12 i kwasu foliowego. 12 z 22 pacjentów otrzymywało ten lek w monoterapii, 7 pacjentów otrzymywało go w skojarzeniu z karboplatiną zgodnie ze schematem leczenia zatwierdzonym do stosowania w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca i międzybłoniaka opłucnej, po 1 pacjencie otrzymywało PEM w skojarzeniu z selperkatynibem, z pembrolizumabem oraz z lenwatynibem.</p> <p><u>Gromadzone dane, oceniane punkty końcowe:</u><br/>I-rzędowy punkt końcowy stanowił ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), a II-rzędowe obejmowały przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie zależne od choroby (DSS, ang. <i>disease-specific survival</i>) u pacjentów leczonych pemetrekse w monoterapii, najczęściej po co najmniej trzech liniach terapii.<br/>Do oceny najlepszej ogólnej odpowiedzi (ang. <i>best overall response</i>) zastosowano kryteria RECIST w wersji 1.1. PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia PEM do wystąpienia progresji strukturalnej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Przeżycie zależne od choroby (DDS) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia PEM do zgonu z powodu raka tarczycy.<br/>Najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie określono jako odsetek, a 95% przedziały ufności obliczono przy użyciu metody dokładnej Cloppera–Pearsona. Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie zależne od choroby analizowano za pomocą analizy przeżycia - sporządzono krzywe Kaplana–Meiera, a do oceny istotności funkcji przeżycia zastosowano test log-rank. Wartość p&lt;0,05 uznano za statystycznie istotną.</p> |

## 8.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### Badania RWD

#### Lee 2024

W retrospektywnym, jednoośrodkowym badaniu oceniano stosowanie schematu PEM+Cb jako terapii ratunkowej u 11 pacjentów z opornym na leczenie rakiem tarczycy (TC). Pacjenci byli leczeni PEM+Cb po wystąpieniu progresji klinicznej lub radiologicznej pomimo zastosowania leczenia miejscowego (*locoregional*) obejmującego zabieg chirurgiczny i radioterapię (wszyscy pacjenci), a także po zastosowaniu co najmniej jednego inhibitora wielokinazowego (10 z 11 pacjentów). Mediana wieku w momencie ostatniej wizyty kontrolnej wynosiła 59 lat (zakres: 26–80 lat), a większość pacjentów (7 z 11 pacjentów) stanowili mężczyźni.

W momencie resekcji guza lub wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u pacjentów stwierdzono następujące podtypy raka tarczycy: u 2 (18%) – rak brodawkowy tarczycy (PTC), u 5 (45%) – niskozróżnicowany rak tarczycy (PDTC), u 1 (9%) – onkocytny rak tarczycy (OTC), oraz u 3 (27%) – anaplastyczny rak tarczycy (ATC). Wszyscy pacjenci wykazywali oznaki groźnych zmian inwazyjnych w obrębie miejscowym (*locoregional*) i/lub

odległych przerzutów (głównie do płuc) w momencie rozpoczęcia pierwszego leczenia ogólnoustrojowego. U 45% pacjentów stwierdzono zmiany w genie BRAF.

Wcześniejsze leczenie obejmowało pierwotny zabieg operacyjny (91%), jod radioaktywny (RAI) (55%), ponowne operacje szyi (36%) oraz radioterapię (EBRT/IMRT) (45%), przy czym u dwóch pacjentów zastosowano równoczesną chemioterapię zwiększającą wrażliwość na promieniowanie. Inhibitorami wielokinazowymi (MKI) leczonych było 91% pacjentów, a 39% – pembrolizumabem. Terapię MKI ograniczono u jednego pacjenta z powodu działania niepożądanego w postaci ciężkiej reakcji skórnej dłoni i stóp. U 73% pacjentów doszło do progresji choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy MKI przed rozpoczęciem terapii PEM+Cb. U wszystkich pacjentów mediana czasu od rozpoznania raka tarczycy do rozpoczęcia terapii PEM+Cb wyniosła 37 miesięcy (zakres: 10,6 – 188,3 mies.).

W populacji badanej ze wszystkimi podtypami raka tarczycy, ogółem korzyść kliniczną zaobserwowano u 7 z 11 pacjentów (64%) – u 5 pacjentów po 3 miesiącach leczenia odnotowano częściową odpowiedź (PR), u 2 pacjentów – stabilizację choroby (SD). Natomiast u 4 pacjentów (36%) doszło do progresji choroby (PD). W grupie pacjentów z PR/SD mutację BRAF V600E stwierdzono u 4 z 7 pacjentów, natomiast u pozostałych nie stwierdzono wspólnych mutacji nowotworowych.

W populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, tj. z wyłączeniem pacjentów bez ATC), korzyść kliniczną PR/SD odnotowano u 6 z 8 pacjentów (75%).

Mediana czasu trwania leczenia PEM+Cb w całej kohorcie pacjentów, u których początkowo wystąpiła PR/SD, wyniosła 18 miesięcy, a 4 pacjentów w momencie analizy danych nadal pozostawała w trakcie leczenia.

Mediana PFS pacjentów z początkową PR/SD wyniosła 13,8 miesiąca. Chociaż u 5 pacjentów z początkową PR/SD doszło do radiologicznego progresji choroby podczas terapii PEM+Cb, wzrost nowotworu był powolny, dlatego leczenie kontynuowano po wystąpieniu początkowej progresji. Natomiast mediana PFS u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC)<sup>4</sup>, wyniosła 29 miesięcy.

Mediana OS u pacjentów z progresją choroby (4 pacjentów) wyniosła 2,7 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów z korzyścią kliniczną PR/SD (7 pacjentów) nie została jeszcze osiągnięta (wskazano na istotną statystycznie różnicę pomiędzy tymi grupami,  $p=0,001$ ).

U pacjentów poddanych intensywniej wcześniejszej terapii zaobserwowano znaczącą odpowiedź radiologiczną. Oprócz odpowiedzi radiologicznej odnotowano również znaczny spadek stężenia tyreoglobuliny (Tg).

Poniżej przedstawiono zestawienie charakterystyki pacjentów oraz uzyskanych wyników, z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (wyłączono pacjentów z ATC).

**Tabela 8. Charakterystyka wyjściowa oraz wyniki skuteczności poszczególnych pacjentów z postacią choroby inną niż ATC (zróżnicowany rak tarczycy). [Lee 2024]**

| ID | Płeć | Wiek | Histologiczny typ guza | Typ mutacji                                       | Wcześniejsze leczenie                                                         | Czas trwania leczenia (mies.) | Odpowiedź na leczenie (RECIST) | PFS (mies.) |
|----|------|------|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 1  | M    | 69   | OTC                    | CDH1, PTEN, CDKN2A, TP53, ARID2                   | 1. lenwatinib<br>2. everolimus + sorafenib<br>3. kabozantinib + pembrolizumab | 7,0*                          | –78,3% PR                      | 5,9         |
| 2  | M    | 39   | PDTC                   | DICER1, ATRX, GNAS, SMAD4, RICTOR                 | 1. lenwatinib<br>2. pazopanib<br>3. pazopanib + ewerolimus                    | 34,8*                         | –56% PR                        | 23,5        |
| 3  | F    | 80   | PTC-TCV                | BRAF, TERT, TP53                                  | 1. wemurafenib                                                                | 35,1                          | –44% PR                        | 30,6        |
| 4  | F    | 76   | PDTC/PTC               | BRAF                                              | 1. lenwatinib<br>2. dabrafenib<br>3. pazopanib                                | 48,6                          | –40% PR                        | 37,2        |
| 5  | M    | 71   | PDTC/PTC               | BRAF, CHEK2, NSD2, BCOR, CDKN2A, MTAP             | 1. lenwatinib<br>2. dabrafenib/trametinib                                     | 3,5                           | –17% SD                        | 3,5         |
| 6  | F    | 55   | PTC-FV                 | TERT, GPS2, AKT2                                  | 1. selumetinib                                                                | 3,2                           | –3,3% SD                       | 3,2         |
| 8  | M    | 59   | PDTC                   | BRAF, TERT, TP53, CDKN2A, MAP2K4, VUS, MDM2, GL12 | 1. lenwatinib<br>2. dabrafenib/trametinib                                     | 1,3                           | +2,8% SD                       | 1,0         |

<sup>4</sup> Wyłączono 3 pacjentów z ATC oraz 1 pacjenta OTC. Natomiast zgodnie z klasyfikacją WHO 2022 zróżnicowany rak tarczycy może obejmować również podtyp onkocytny.

| ID | Płeć | Wiek | Histologiczny typ guza | Typ mutacji                            | Wcześniejsze leczenie             | Czas trwania leczenia (mies.) | Odpowiedź na leczenie (RECIST) | PFS (mies.) |
|----|------|------|------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 9  | M    | 26   | PDTC                   | DICER1, TP53, VUS, PRKDC, LRP1B, ERCC2 | 1. lenwatynib<br>2. pembrolizumab | 1,4                           | +25% PD                        | 1,4         |

\*pacjenci poza terapią PEM+Cb otrzymywali dodatkowo pembrolizumab;

F – płeć żeńska, FV – wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy, M – płeć męska, OTC – onkocytny rak tarczycy, PDTC – niskozróżnicowany rak tarczycy, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, PTC – brodawkowaty rak tarczycy, SD – stabilizacja choroby, TCV – wariant wysokomórkowy raka brodawkowatego.

Autorzy badania wskazują na stosunkowo dobrą tolerancję leczenia PEM+Cb. Najczęstszym AE była supresja szpiku kostnego z niedokrwistością i leukopenią (55% pacjentów). U 4 pacjentów wystąpiła toksyczność 3-4 stopnia spowodowana supresją szpiku kostnego, natomiast każdy z tych pacjentów miał somatyczne zmiany w genach MTAP lub CDKN2A.

Leczenie PEM+Cb przerwano u 2 pacjentów z powodu wystąpienia AEs oraz progresji choroby, u 1 pacjenta wyłącznie z powodu AEs, a u 2 pacjentów – z powodu progresji choroby.

U 55% pacjentów doszło do zmiany terapii złożonej na monoterapię pemetreksedem, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (83%), w u 2 pacjentów z powodu reakcji infuzyjnych/alergicznym na karboplatinę, natomiast u 17% pacjentów zmiana nastąpiła po zakończeniu ośmiu cykli terapii złożonej (17%). Terapia podtrzymująca pemetreksedem była dobrze tolerowana, nie odnotowano żadnych AEs 3-4 stopnia.

W okresie trwania badania zmarło 6 pacjentów – 5 pacjentów zmarło z powodu choroby (4 pacjentów nie wykazało początkowej odpowiedzi na leczenie PEM+Cb), natomiast 1 pacjent zmarł niespodziewanie w wyniku aspiracji i wstrząsu septycznego.

**Wnioski autorów:** Wyniki badania wskazują na obiecujące i trwałe odpowiedzi na terapię PEM+Cb u pacjentów z zagrażającym życiu, opornym na leczenie zaawansowanym rakiem tarczycy, w tym z rakiem anaplastycznym (ATC). Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnego badania klinicznego II fazy w celu potwierdzenia skuteczności terapii jako strategii terapeutycznej u takich pacjentów, a także w celu zidentyfikowania biomarkerów zarówno odpowiedzi na leczenie, jak i toksyczności terapii.

## Boucai 2026

W retrospektywnym, jednoosrodkowym badaniu oceniano stosowanie pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie u 22 pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy, po niepowodzeniu wielu linii terapii. U 12 z 22 pacjentów PEM stosowano w monoterapii, 7 pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną PEM+Cb (5 pacjentów z ATC oraz 2 pacjentów z rakiem tarczycy innym niż ATC), natomiast po 1 pacjencie otrzymywało PEM w skojarzeniu z selperkatynibem, z pembrolizumabem oraz z lenwatynibem. Mediana wieku w momencie rozpoznania raka tarczycy wynosiła 56 lat (zakres: 12-84), a 68% pacjentów stanowiły kobiety.

Wyjściowa diagnoza histopatologiczna obejmowała: u 7 pacjentów (32%) – anaplastycznego raka tarczycy (ATC), u kolejnych 7 pacjentów (32%) – niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC), u 3 pacjentów (14%) – onkocytnego raka tarczycy (OTC), u 2 pacjentów (9%) – raka brodawkowatego tarczycy (PTC), u kolejnych 2 pacjentów (9%) – raka pęcherzykowego tarczycy (FTC) oraz u 1 pacjenta (5%) – zróżnicowanego raka tarczycy o wysokim stopniu złośliwości (HGDTTC). U wszystkich pacjentów przeprowadzono genotypowanie za pomocą NGS: u 8 pacjentów (36%) stwierdzono mutacje NRAS, u 4 pacjentów (18%) mutacje BRAFV600E, natomiast u 3 pacjentów (14%) fuzje RET.

Stwierdzono różnice w przebiegu klinicznym pacjentów z wyjściowo stwierdzonym ATC vs z rakiem tarczycy innym niż ATC – u pacjentów z ATC mediana liczby terapii ogólnoustrojowych przed rozpoczęciem leczenia PEM wyniosła 2, natomiast u pacjentów z postacią chorobą inną niż anaplastyczna wyniosła 3. Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia PEM u pacjentów z ATC i z rakiem tarczycy innym niż ATC wyniosła odpowiednio 18 miesięcy i 112 miesięcy.

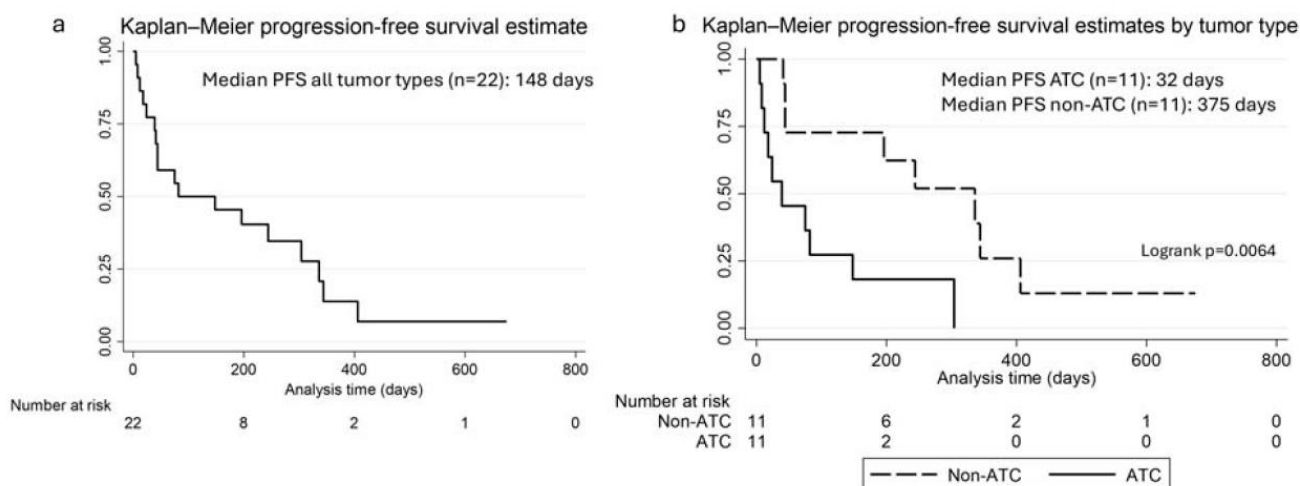
W całej kohorcie badania u 6 pacjentów (27%) odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR), przy czym głównie u pacjentów z postacią choroby inną niż anaplastyczną ATC (5 pacjentów; PR: 45%). U 5 pacjentów (23%) uzyskano chorobę stabilną (SD), a u 11 pacjentów (50%) progresję choroby (PD). W przypadku monoterapii PEM zaobserwowano wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie w porównaniu z terapią skojarzoną PEM+Cb, natomiast nie wykazano istotności statystycznej tych różnic (33% vs 14%; p=0,351).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 148 dni we wszystkich typach nowotworów (n=22), jednak była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z nowotworami innymi niż ATC w porównaniu z pacjentami z ATC (375 dni vs 32 dni, p=0,0064).

W opinii autorów badania pemetreksed był dobrze tolerowany, leczenie przerwano u jednego pacjenta z powodu nefrotoksyczności w przypadku terapii złożonej PEM+Cb. Pozostałe działania niepożądane obejmowały zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, niedokrwistość oraz mielosupresję. Łącznie 16 z 22 pacjentów (73%) zmarło z powodu choroby, z czego u 10 w momencie rozpoczęcia leczenia stwierdzono postać anaplastyczną choroby (ATC).

**Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa oraz wyniki skuteczności i bezpieczeństwa kohorty łącznej oraz w podziale na grupę pacjentów z ATC oraz z postacią choroby inną niż ATC. [Boucai 2026]**

| Parametr                                                                          |                          | Wszyscy pacjenci (n=22) | Pacjenci z ATC (n=11) | Pacjenci z postacią choroby inną niż ATC (n=11) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej terapii ogólnoustrojowej [IQR], (mies.)    |                          | 18 [2–76]               | 2 [0–50]              | 60 [14–86]                                      |
| Mediana liczby terapii ogólnoustrojowych przed rozpoczęciem leczenia PEM [zakres] |                          | 3 [1–6]                 | 2 [1–3]               | 3 [3–5]                                         |
| Mediana czasu do rozpoczęcia stosowania PEM [IQR], (mies.)                        |                          | 73 [18–141]             | 18 [5–111]            | 112 [51–191]                                    |
| Stosowane leczenie; n (%)                                                         | PEM                      | 15 (68)                 | 6 (55)                | 9 (82)                                          |
|                                                                                   | PEM+Cb                   | 7 (32)                  | 5 (45)                | 2 (18)                                          |
| Mediana czasu trwania leczenia PEM [IQR] (miesiące)                               |                          | 4,75 [0,5–8]            | 2 [0,5–5]             | 6 [1,5–12]                                      |
| Najlepsza odpowiedź na leczenie; n (%)                                            | PR                       | 6 (27)                  | 1 (9)                 | 5 (45)                                          |
|                                                                                   | SD                       | 5 (23)                  | 3 (27)                | 2 (18)                                          |
|                                                                                   | PD                       | 11 (50)                 | 7 (64)                | 4 (36)                                          |
| Przyczyny dyskontynuacji leczenia PEM; n                                          | progresja/zgon           | 17                      | 10                    | 7                                               |
|                                                                                   | nefrotoksyczność         | 1                       | 0                     | 1                                               |
| Działania niepożądane; n                                                          | zmęczenie                | 6                       | 2                     | 4                                               |
|                                                                                   | niedokrwistość           | 10                      | 4                     | 6                                               |
|                                                                                   | mielosupresja            | 3                       | 2                     | 1                                               |
|                                                                                   | zapalenie błony śluzowej | 1                       | 1                     | 0                                               |
|                                                                                   | nefrotoksyczność         | 1                       | 0                     | 1                                               |
| Kontynuacja terapii PEM (n=4); n                                                  |                          | 4                       | 1                     | 3                                               |



**Wykres 1. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (PFS), a) w kohorcie łącznej oraz b) dla porównania dla grupy pacjentów z ATC oraz z postacią choroby inną niż ATC.**

**Wnioski autorów:** Wyniki badań wskazują na aktywność stosowanej terapii o znaczeniu klinicznym, która może stanowić realną alternatywę w leczeniu pacjentów po wielu liniach leczenia. Konieczne jest potwierdzenie skuteczności i toksyczności leczenia w zaawansowanym raku tarczycy w badaniach z randomizacją (RCT) II fazy.

### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy klinicznej obejmują ograniczoną dostępność dowodów naukowych dotyczących stosowania pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy z opornością

na jod promieniotwórczy po uprzedniej terapii z zastosowaniem TKI. Nie odnaleziono badań z randomizacją czy z grupą kontrolną. Dostępne dowody obejmowały wyłącznie dwa badania retrospektywne z rzeczywistej praktyki klinicznej – RWE, o niskiej liczebności pacjentów. Choć badania te uwzględniały szerszą populację pacjentów, również z anaplastycznym rakiem tarczycy (ATC), to dostępne były również wyniki w podziale na grupy pacjentów z postacią choroby inną niż ATC (zróżnicowany rak tarczycy), odpowiadającej ocenianemu wskazaniu. Należy dodatkowo zwrócić uwagę, że w badaniu Boucai 2026 większość pacjentów była leczona PEM w monoterapii, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania dla schematu złożonego (PEM+Cb).

### 8.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### **Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Pemetrexed Accord**

Według CgPL Pemetrexed Accord, w ramach wskazania rejestracyjnego do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania PEM w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### *Osoby w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

##### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Pemetrexed Accord u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

*Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (obniżenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)*

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny  $\geq 45$  ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów.

##### *Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby*

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny  $> 1,5$  razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz  $> 3$  razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub  $> 5$  razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu 1500 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej.

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksesem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksesem należy zatem zalecić

profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyn skórny. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem).

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu.

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo- mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia.

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych.

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzałym płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 3 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowania nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających. U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

## 9. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. w Polsce finansowane są następujące produkty lecznicze zawierające pemetreksad (wszystkie w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml) – w grupie limitowej „1034.0, Pemetreksed”:

- Pemetrexed Accord,
- Pemetrexed Ever Pharma,
- Pemetrexed Fresenius Kabi,
- Pemetrexed Sandoz,

w ramach katalogu chemioterapii załącznik C.49, tj. we wskazaniu:

- C34. Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca lub nie drobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.

Warunki refundacji ww. produktów przedstawiono w rozdziale 0.

Jeśli chodzi o karboplatinę, to zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ finansowane są następujące produkty lecznicze (wszystkie w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – w grupie limitowej „1005.0, Carboplatinum”:

- Carbomedac,
- Carboplatin - Ebewe,
- Carboplatin Accord,

również refundowane w ramach katalogu chemioterapii – załącznik C.6. (w tym we wskazaniu C73. Nowotwór złośliwy tarczycy). Warunki refundacji ww. produktów przedstawiono w rozdziale 0.

### 9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W analizie wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).
- Przyjęto, że rok=365 dni.

#### Dawkowanie i koszty leków

- Średni koszt jednostkowy leków przyjęto na podstawie Komunikatu DGL NFZ 2026 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2026 r. – tj. 0,35 PLN i 0,26 PLN odpowiednio za 1 mg pemetreksedu i karboplatyny.
- Średnią dawkę oraz koszt pemetreksedu na cykl obliczono wykorzystując dawkowanie wskazane w Zleceniu MZ (500 mg/m<sup>2</sup> p.c.).  
Średnią powierzchnię ciała pacjenta przyjęto na poziomie 1,75 m<sup>2</sup> na podstawie danych literaturowych dotyczących pacjentów z nowotworami (Danesi 2024).
- Do oszacowania dawki i średniego koszt karboplatyny na cykl wykorzystano zgodnie z ChPL Carboplatin Accord wzór Calverta:  $Dawka (mg) = docelowa\ wartość\ AUC (mg/mL \times min) \times [GFR\ mL/min + 25]$ .

Wartość GFR przyjęto na poziomie 72,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania Masaki 2021 obejmującego pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Parametr AUC przyjęto na poziomie 6, co jest założeniem konserwatywnym w oparciu o proponowany załącznik C.49.b. ze Zleceniem MZ.

- Długość cyklu (21 dni) przyjęto na podstawie informacji ze Zlecenia MZ.
- Przyjęto, że u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie liczba cykli leczenia wynosi 8 (założenie konserwatywne na podstawie proponowanego zakresu wg załącznika C.49.b. ze Zleceniem MZ).  
Natomiast u pacjentów z progresją choroby przyjęto liczbę cykli na podstawie średniego czasu trwania leczenia PEM+Cb u pacjentów z progresją z badania Lee 2024 (założenie konserwatywne, dla łącznej kohorty badania) – ok. 2 mies., które zaokrąglono do 3 cykli leczenia.

Pozostałe koszty

- Poza kosztami leków, uwzględniono koszty podania leków oraz koszty monitorowania (co drugi cykl leczenia), zgodnie z tabelą poniżej.
- Koszty świadczeń oszacowano w oparciu wartość punktową świadczenia (Zarządzenie nr 71/2025/DGL (z późniejszymi zmianami tj. 16/2026/DGL) Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) oraz średnią wycenę punktu (na podstawie Informatora o umowach NFZ).

Tabela 10. Koszty świadczeń uwzględnione w analizie

| Kod rozliczeniowy   | Nazwa świadczenia                                                              | Wartość punktowa | Wycena punktu [PLN] | Koszt świadczenia [PLN] |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| Koszt monitorowania |                                                                                |                  |                     |                         |
| 5.08.05.0000008     | Okresowa ocena skuteczności chemioterapii                                      | 270,40           | 1,94                | 756,60                  |
| Koszt podania leków |                                                                                |                  |                     |                         |
| 5.08.05.0000175     | Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390,00           | 1,94                | 524,58                  |

Efekty kliniczne

- Na podstawie dostępnych danych klinicznych (Lee 2024, Boucai 2026) przyjęto odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie jako uśredniony odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową (PR) lub stabilizacją choroby (SD) z obu badań dla kohorty pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (bez uwzględnienia ATC) – 69,5%.
- Na podstawie dostępnych danych klinicznych (Lee 2024, Boucai 2026) przyjęto odsetek pacjentów z progresją choroby jako uśredniony odsetek pacjentów z PD z obu badań dla kohorty pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (bez uwzględnienia ATC) – 30,5%.
- Ze względu na ograniczony charakter danych (retrospektywne, niskie liczebności populacji) w ramach uproszczonej analizy nie uwzględniono wyłączenia pacjentów z leczenia ze względu na działania niepożądane uniemożliwiające jego kontynuowanie.

Liczebność populacji docelowej

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii Konsultanta Krajowego (KK) – w analizie podstawowej przyjęto wartością środkową zakresu liczebności populacji wskazanego przez KK oraz średni odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. W wariancie minimalnym i maksymalnym przejęto odpowiednio najniższe i najwyższe wartości zakresów wskazanych przez ankietowanego Eksperta.

Szacunki eksperta wskazują, że obecna liczba chorych w Polsce ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z opornością na jod promieniotwórczy w chorobie zaawansowanej, po progresji choroby po uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w I II linii wynosi 20-40 pacjentów, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 10-20 pacjentów na rok. Ponadto, ekspert wskazał, że odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 50-70%. W oparciu o powyższe dane oszacowano liczebność populacji docelowej.

- Ze względu na wskazany w opisie załącznika C.49 ograniczony czas trwania terapii (maksymalnie 8 cykli leczenia – w przypadku uzyskania odpowiedzi) w ramach uproszczonej analizy nie zakładano kumulacji pacjentów w kolejnym roku analizy.

#### Wynik analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych NFZ można wskazać, że pełny łączny koszt 1 cyklu leczenia pemetreksedem z karboplatiną wynosi 457,44 PLN.

**Tabela 11. Przyjęte koszty poszczególnych leków na cykl leczenia**

| Substancja czynna | Dawka na cykl na pacjenta | Koszt za mg substancji [PLN] | Koszt na cykl na 1 pacjenta [PLN] |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Pemetreksed       | 875 mg                    | 0,348744                     | 305,15                            |
| Karboplatyna      | 583 mg                    | 0,261120                     | 152,29                            |

Szczegóły dot. kosztów terapii dla całej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki analizy z perspektywy NFZ poniesione na finansowanie terapii PEM+Cb w ocenianym wskazaniu**

| Rok analizy                                        | I rok        | II rok      | I rok       | II rok      | I rok        | II rok       |
|----------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Wariant analizy                                    | PODSTAWOWY   |             | MINIMALNY   |             | MAKSYMALNY   |              |
| Oszacowana liczba pacjentów                        | 18           | 9           | 10          | 5           | 28           | 14           |
| Koszty leków – PEM+Cb [tys. PLN]                   | 55,8         | 29,7        | 31,1        | 17,4        | 85,5         | 43,5         |
| Koszty podania leku [tys. PLN]                     | 92,3         | 49,2        | 51,4        | 28,8        | 141,5        | 71,9         |
| Koszty monitorowania [tys. PLN]                    | 23,6         | 12,6        | 13,1        | 7,3         | 36,2         | 18,4         |
| <b>Koszty sumaryczne terapii PEM+Cb [tys. PLN]</b> | <b>171,7</b> | <b>91,5</b> | <b>95,7</b> | <b>53,5</b> | <b>263,2</b> | <b>133,7</b> |

Na podstawie przeprowadzonych oszacowań można wskazać, że terapia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatiną jest terapia niskokosztoczną, a wprowadzenie jej do refundacji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym może wiązać się z kosztami dla płatnika w wysokości ok. 171,1 tys. PLN w I roku oraz 91,5 tys. PLN w II roku analizy. Oszacowane koszty w wariancie minimalnym są o ok. 44% i 42% niższe odpowiednio w I i II roku analizy niż określone w wariancie podstawowym. Oszacowane koszty w wariancie maksymalnym są o ok. 53% i 46% wyższe odpowiednio w I i II roku analizy niż w wariancie podstawowym.

Należy podkreślić, iż powyższa analiza ma charakter uproszczony – uwzględnia wyłącznie koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii, nie uwzględnia pozostałych kategorii kosztowych tj. m.in. leczenia zdarzeń niepożądanych. Istnieje również niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej, którą oparto na opinii jednego Eksperta klinicznego. Ponadto, przyjęto szereg założeń m.in. dotyczących efektów terapii na podstawie dostępnych, jednak ograniczonych dowodów klinicznych (wyłącznie dwa badania retrospektywne, o niskiej liczebności pacjentów). W związku z powyższym, oszacowania należy traktować jako pogładowe – rzeczywiste koszty terapii będą zależne wielu parametrów, w tym m.in. od charakterystyki pacjentów, czy uzyskiwanych rzeczywistych efektów klinicznych.

10. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |         |  |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|--|
| Lee 2024                   | Lee KK, Morris JC, Kumar A, et al. Pemetrexed-carboplatin salvage therapy in advanced thyroid cancers. Head Neck. 2025 Mar;47(3):813-821. doi: 10.1002/hed.27940. Epub 2024 Oct 27. PMID: 39462887.                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |         |  |
| Boucai 2026                | Boucai L, Fano R, Sherman EJ, et al. The Treatment of Advanced Thyroid Cancer Using Pemetrexed Monotherapy or with Platinum-Based Chemotherapy. Thyroid. 2026 Sep;36(9):931-939. doi: 10.1177/10507256261472631. Epub 2026 Jul 29. PMID: 42524888.                                                                                                                                                                                                                                |             |         |  |
| Rekomendacje kliniczne     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |         |  |
| ASCO 2026                  | American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Recurrent and/or Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: ASCO Guideline. 2026.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |             |         |  |
| ESMO 2022                  | Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L.D., Newbold K. i wsp. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(9):925-951.                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |         |  |
| NCCN 2026                  | National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 2.2026.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |         |  |
| NIO 2022                   | Jarzab B., Dedecjus M., Handkiewicz-Junak D., Kowalska A., Lange D., Nauman A. i wsp. Nowotwory tarczycy – zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych oraz Narodowego Instytutu Onkologii – PIB. Aktualizacja 2022.                                                                                                                                                                                                                             |             |         |  |
| Pozostałe publikacje       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |         |  |
| ChPL Pemetrexed Accord.    | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Pemetrexed  | Accord. |  |
|                            | <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 11.08.2026 r.]                                                                                                                                                                                                                   |             |         |  |
| ChPL Carboplatin Accord    | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Carboplatin | Accord. |  |
|                            | <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic</a> [dostęp 17.08.2026 r.]                                                                                                                                                                                                                                                              |             |         |  |
| Danesi 2024                | Danesi V, Andalò A, Cavallucci M, at al. Body weight and body surface area of adult patients with selected cancers: An Italian multicenter study. PLoS One. 2024 Dec 17;19(12):e0314452. doi: 10.1371/journal.pone.0314452. PMID: 39689072; PMCID: PMC11651557.                                                                                                                                                                                                                   |             |         |  |
| Informator o umowach NFZ   | <a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search</a> [dostęp 18.08.2026 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |             |         |  |
| Komunikat DGL NFZ 2026     | Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2026 r., 30.07.2026. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8988.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8988.html</a> [dostęp 18.08.2026 r.]                                                                           |             |         |  |
| Masaki 2021                | Masaki C, Sugino K, Kobayashi S, et al. Impact of lenvatinib on renal function: long-term analysis of differentiated thyroid cancer patients. BMC Cancer. 2021 Aug 5;21(1):894. doi: 10.1186/s12885-021-08622-w. PMID: 34353305; PMCID: PMC8340367.                                                                                                                                                                                                                               |             |         |  |
| Obwieszczenie MZ           | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |         |  |
| Zarządzenie nr 71/2025/DGL | Zarządzenie Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712025dgl.7882.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712025dgl.7882.html</a> [dostęp 18.08.2026 r.]                       |             |         |  |
| Zarządzenie Nr 16/2026/DGL | Zarządzenie Nr 16/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162026dgl.7918.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162026dgl.7918.html</a> [dostęp 18.08.2026 r.] |             |         |  |

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.08.2026 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                          | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
| #1              | Thyroid Neoplasms[MeSH Terms]     | 69 124          |
| #2              | thyroid cancer[Title/Abstract]    | 37 054          |
| #3              | thyroid carcinoma[Title/Abstract] | 30 446          |
| #4              | Hürthle cell carcinoma            | 1 510           |
| #5              | #1 OR #2 OR #3 OR #4              | 86 061          |
| #6              | pemetrexed[MeSH Terms]            | 2 744           |
| #7              | pemetrexed                        | 5 154           |
| #8              | alimta                            | 5 167           |
| #9              | #6 OR #7 OR #8                    | 5 167           |
| #10             | carboplatin[MeSH Terms]           | 14 161          |
| #11             | carboplatin                       | 23 697          |
| #12             | #10 OR #11                        | 23 697          |
| #13             | #5 AND #9 AND #12                 | 6               |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2026 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                    | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| #1              | thyroid cancer.ab,kf,ti.    | 53537           |
| #2              | thyroid carcinoma.ab,kf,ti. | 41469           |
| #3              | Hurthle cell carcinoma.af.  | 1018            |
| #4              | 1 or 2 or 3                 | 80634           |
| #5              | exp pemetrexed/             | 24829           |
| #6              | pemetrexed.af.              | 25587           |
| #7              | alimta.af.                  | 1245            |
| #8              | 5 or 6 or 7                 | 25597           |
| #9              | exp carboplatin/            | 109511          |
| #10             | carboplatin.af.             | 112729          |
| #11             | 9 or 10                     | 112729          |
| #12             | 4 and 8 and 11              | 38              |

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.08.2026 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                               | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------------------------------|-----------------|
| #1              | MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees | 1119            |
| #2              | thyroid cancer:ti,ab,kw                                | 2545            |
| #3              | thyroid carcinoma:ti,ab,kw                             | 1242            |
| #4              | Hürthle cell carcinoma:ti,ab,kw                        | 22              |
| #5              | #1 OR #2 OR #3 OR #4                                   | 3248            |
| #6              | MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees        | 1029            |
| #7              | pemetrexed                                             | 3163            |
| #8              | alimta                                                 | 177             |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                         | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| #9              | #6 OR #7 OR #8                                   | 3173            |
| #10             | MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees | 3581            |
| #11             | carboplatin                                      | 10364           |
| #12             | #10 OR #11                                       | 10364           |
| #13             | #5 AND #9 AND #12                                | 11              |

11.2. Diagram selekcji badań PRISMA

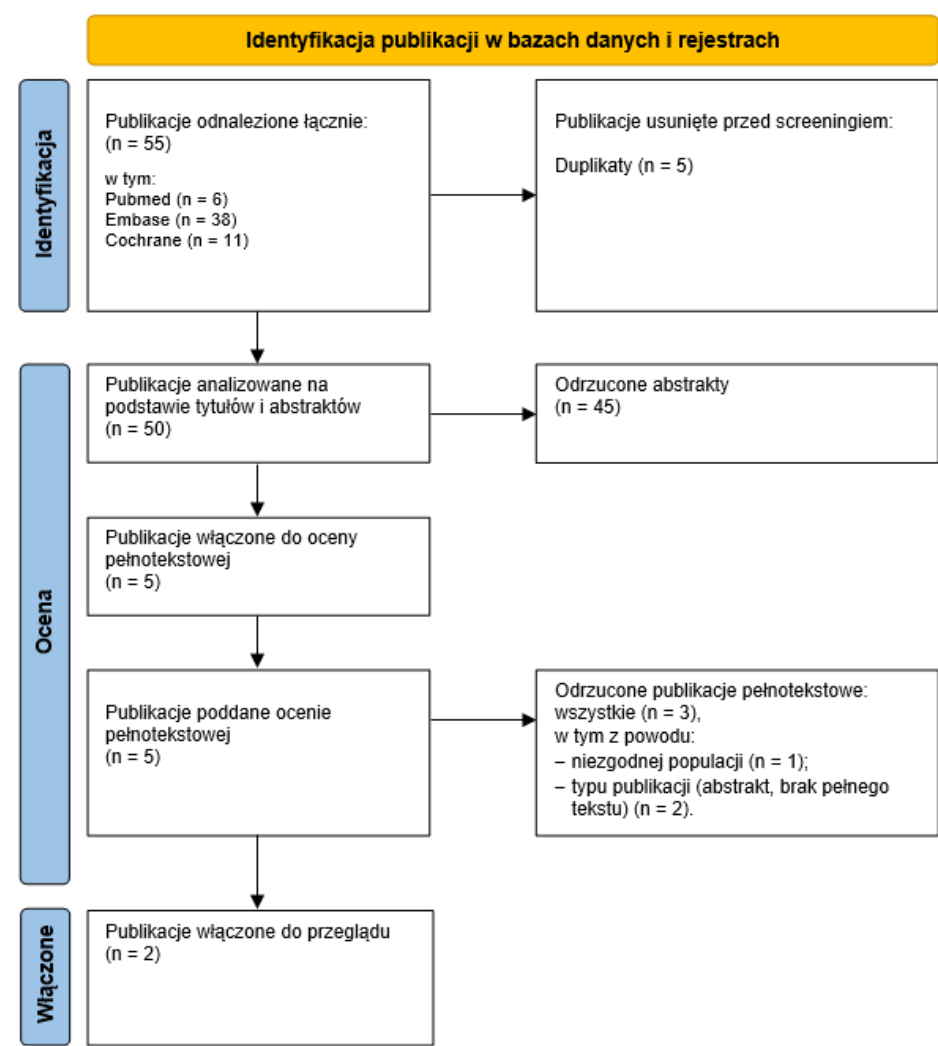


Tabela 16. Publikacje wykluczone z przeglądu na etapie oceny pełnotekstowej.

| Lp. | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                           | Powód odrzucenia          |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1.  | Koehler VF, Berg E, Adam P, et al. Real-World Efficacy and Safety of Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. Thyroid. 2021 Oct;31(10):1531-1541. doi: 10.1089/thy.2021.0091. PMID: 34405734.                                                | Populacja                 |
| 2.  | Kumar A., Molina J.R., Suman V.J, Pemetrexed and carboplatin as a candidate therapeutic approach for follicular cell-derived thyroid cancer. 84TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Thyroid. 2014;24(1_suppl):P-1-A-123. doi:10.1089/thy.2014.2410.abstracts | Typ publikacji (abstrakt) |
| 3.  | Lee K., Morris J., Kumar A. et al. Pemetrexed-Carboplatin Salvage Therapy in Advanced Thyroid Cancers. Regular Call Oral Abstracts. Thyroid. 2024;34(1_suppl):A-1-A-145. doi:10.1089/thy.2024.89756.rc.abstracts                                                               |                           |

11.3. Refundowane produkty pemetreksedu

Tabela 17. Refundowane produkty pemetreksedu

| Nazwa postać i dawka leku                                                           | Zawartość opakowania | GTIN           | CZN     | UCZ     | CHB     | WLF     | PO        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 20 ml        | 05055565768969 | 599,00  | 646,92  | 685,74  | 681,15  | bezpłatny |
| Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 4 ml         | 05055565768952 | 119,00  | 128,52  | 136,23  | 136,23  |           |
| Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 40 ml        | 05055565768976 | 1199,00 | 1294,92 | 1372,62 | 1362,30 |           |
| Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml    | 1 fiol. 20 ml        | 05909991466480 | 595,00  | 642,60  | 681,16  | 681,15  |           |
| Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml    | 1 fiol. 4 ml         | 05909991466497 | 119,00  | 128,52  | 136,23  | 136,23  |           |
| Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml    | 1 fiol. 40 ml        | 05909991466503 | 1190,00 | 1285,20 | 1362,31 | 1362,30 |           |
| Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 20 ml        | 05909991444174 | 598,00  | 645,84  | 684,59  | 681,15  |           |
| Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml         | 05909991444167 | 119,50  | 129,06  | 136,80  | 136,23  |           |
| Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 40 ml        | 05909991444181 | 1198,00 | 1293,84 | 1371,47 | 1362,30 |           |
| Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 20 ml        | 07613421047023 | 599,00  | 646,92  | 685,74  | 681,15  |           |
| Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 4 ml         | 07613421047016 | 119,00  | 128,52  | 136,23  | 136,23  |           |
| Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml         | 1 fiol. 40 ml        | 07613421047030 | 1199,00 | 1294,92 | 1372,62 | 1362,30 |           |

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności;

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

## 11.4. Refundowane produkty karboplatyny

**Tabela 18. Refundowane produkty karboplatyny**

| Nazwa postać i dawka leku                                                     | Zawartość opakowania | GTIN           | CZN    | UCZ    | CHB    | WLF    | PO        |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 1 fiol. po 100 ml    | 05909990816194 | 238,00 | 257,04 | 272,46 | 272,46 | bezpłatny |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 1 fiol. po 15 ml     | 05909990816163 | 37,00  | 39,96  | 42,36  | 42,36  |           |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 1 fiol. po 45 ml     | 05909990816170 | 94,50  | 102,06 | 108,18 | 108,18 |           |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml          | 1 fiol. po 60 ml     | 05909990816187 | 158,00 | 170,64 | 180,88 | 180,88 |           |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml      | 05909990450015 | 24,50  | 26,46  | 28,05  | 16,35  |           |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml     | 05909990450022 | 52,50  | 56,70  | 60,10  | 49,04  |           |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml     | 05909990450039 | 160,63 | 173,48 | 183,89 | 147,11 |           |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml     | 05909990662753 | 213,75 | 230,85 | 244,71 | 196,15 |           |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol. a 15 ml      | 05909990776733 | 42,00  | 45,36  | 48,08  | 48,08  |           |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol. a 45 ml      | 05909990776740 | 128,50 | 138,78 | 147,11 | 147,11 |           |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol. po 5 ml      | 05909990776726 | 22,50  | 24,30  | 25,76  | 16,35  |           |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol. po 60 ml     | 05909990851058 | 171,00 | 184,68 | 195,76 | 195,76 |           |

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności;

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.