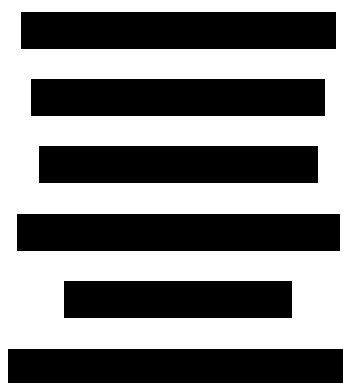




**Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany
w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym,
nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym
rakiem rdzeniastym tarczycy**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDACTED]		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDACTED]		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. KLASYFIKACJA.....	13
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI	14
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OBJAWY	15
2.5. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA	20
2.6. ROKOWANIE	22
3. EPIDEMIOLOGIA	23
3.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY W POLSCE.....	23
3.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY NA ŚWIECIE	25
4. METODY LECZENIA	30
5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	32
6. RAK RDZENIASTY TARCZYCY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA	36
7. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	38
8. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	38
8.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	38
8.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	40
9. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	41
10. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z POSTĘPUJĄCYM, NIEOPERACYJNYM, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM RDZENIASTYM TARCZYCY	42
10.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCIOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	42
10.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	43
11. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	45
11.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE.....	45
11.2. ASPEKTY KOSZTOWE	46
12. BIBLIOGRAFIA	52
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW.....	56
14. ANEKS	57
14.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	57

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
99mTc-DMSA	Radioaktywny technet
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykańska Komisja ds. Nowotworów
ATA	ang. <i>American Thyroid Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Chorych na Tarczycę
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BTA	ang. <i>British Thyroid Association</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Chorych na Tarczycę
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Zwalczania Raka
EKG	Elektrokardiogram
CEA	ang. <i>Carcinoembryonic Antygen</i> ; Antygen rakowo-płodowy
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja działań niepożądanych
QT	Odstęp w zapisie elektrokardiograficznym
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLA	ang. <i>Cutaneous Lichena Myloidosis</i> ; Liszaj amyloidowy
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
COSA	ang. <i>Clinical Oncological Society of Australia</i> ; Australijskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EGF	ang. <i>Epidermal Growth Factor</i> ; Naskórkowy czynnik wzrostu
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ;

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Europejska Agencja ds. Leków
ENETS	ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynnych
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
ETA	ang. <i>European Thyroid Association</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Chorych na Tarczycę
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMTCT	ang. <i>Familial Medullary Thyroid Carcinoma</i> ; Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
MEN 2A/2B	ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia Type 2</i> ; Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
MET	Protoonkogen kodujący białko receptora czynnika wzrostu hepatocytów
MTC	ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> ; Rak rdzeniasty tarczycy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NANETS	ang. <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society</i> ; Północno-amerykańskie Stowarzyszenie Nowotworów Neuroendokrynnych
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną, Narodowy Instytut Raka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NORD	ang. <i>National Organization for Rare Disorders</i> ; Organizacja zajmująca się chorobami rzadkimi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
p53	Czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki zdrowotne
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RAS	ang. <i>Rat Sarcoma Viral Oncogene</i> ; Onkogen, który koduje grupę białek o aktywności GTP-azowej
RET	ang. <i>Rearranged During Transfection</i> ; Onkogen kodujący receptorową kinazę tyrozynową
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy
RTG	Rentgenografia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
TK	Tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>Tumor, Nodules, Metastases</i> ; System klasyfikacji stopnia zaawansowania guza
TSH	ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> ; Hormon tyreotropowy
USG	Ultrasonografia
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
VEGFR-2	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i> ; Receptor typu 2 dla czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
GDNF	ang. <i>Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor</i> ; Neurotroficzny czynnik glejopochodny

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do stosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [10] oraz z propozycją programu lekowego [51]).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) **populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [10] oraz z propozycją programu lekowego [51]),

(I) **interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®),

(C) **komparatory**, które stanowią: wandetanib i placebo,

(O) **wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (m.in.: odpowiedź na leczenie dotycząca zmian objętości raka rdzeniastego tarczycy (w tym całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby), czas do wystąpienia progresji choroby, czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu progresji choroby, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, ryzyko zgonu, czas do utraty z badania (niepowodzenia

w leczeniu), czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia, jakość życia) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), poszczególnych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia, w 3. lub 4. stopniu nasilenia), działań niepożądanych związanych/podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem (w tym działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zgonu z powodu działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem), działań niepożądanych prowadzących do konieczności czasowego przerwania leczenia lub redukcji dawki, konieczności modyfikacji dawki leku, przerwania leczenia lub zastosowania dodatkowej terapii w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, konieczności hospitalizacji z powodu określonych działań niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Rak rdzeniasty tarczycy – RRT (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC) zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, na którą składają się rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych [64]. Rak rdzeniasty tarczycy jest bardziej agresywny niż raki zróżnicowane tarczycy, ale mniej agresywny niż raki niezróżnicowane. Rozprzestrzenia się miejscowo w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz otaczających mięśni i tchawicy, a drogą naczyń chłonnych i krwionośnych daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia płuc, wątroby, kości [73]. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzane są w drodze rozpoznania u 50-75% przypadków (często obustronnie, z naciekami pozatorebkowymi) [82].

Badania epidemiologiczne wykazują, że wskaźniki leczenia i przeżywalności chorych na raka rdzeniastego tarczycy są silnie skorelowane z etapem, w którym zdiagnozowano chorobę. Około 80–95% chorych na raka rdzeniastego tarczycy przeżywa co najmniej 5 lat od rozpoznania [59], [60]. Dziesięcioletnie przeżycia chorych na raka

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



rdzeniastego tarczycy, u których nowotwór rozpoznano w I lub II stadium zaawansowania sięga 90–100%. Z kolei 55–85% chorych, u których raka rdzeniastego tarczycy zdiagnozowano w III stadium zaawansowania choroby i 20–55% chorych zdiagnozowanych w IV stadium zaawansowania nowotworu osiąga 10-letnie przeżycie [66].

Badania epidemiologiczne wskazują, że w ciągu ostatnich 30 lat nie zaobserwowano postępu w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy, ani znaczącego wzrostu przeżywalności chorych. Wskazuje to na błędną klasyfikację, niewystarczające leczenie chirurgiczne oraz brak systemowego leczenia, jako podstawowe problemy terapii chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy [66].

Jedynie odnalezione dane dotyczące epidemiologii raka rdzeniastego tarczycy w Polsce pochodzą z badań prowadzonych na Śląsku w latach 1999–2008. Wskazują one, że odsetek zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy wśród kobiet i mężczyzn w analizowanej populacji, w latach 1999–2008 wynosił odpowiednio: 5,2% i 9,4%; a w populacji ogólnej wyniósł 5,9% [67]. Opierając się na danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce rocznie odnotowuje się średnio 1 979 przypadków zachorowań na raka tarczycy [68]. Uwzględniając fakt, że rak rdzeniasty tarczycy stanowi od 5–10% wszystkich nowotworów tarczycy [14], [58], [59], [77], można oszacować liczbę chorych na RRT w Polsce między 99 a 198 przypadków rocznie (obliczenia własne).

Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy standardem jest wykonanie zabiegu chirurgicznego polegającego na całkowitym lub częściowym usunięciu tarczycy. Dodatkowo, stosowana jest chemio i radioterapia. **U chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zalecane jest stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych do których należą kabozantynib [24], [26], [27] i wandetanib [24], [26], [27], [37], [38], [74].**

Kabozantynib jest lekiem, który hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej biorącej udział we wzroście nowotworu i angiogenezie, patologicznej przebudowie kości i przerzutowych progresjach raka. Lek został

zidentyfikowany jako inhibitor MET (protoonkogen kodujący białko receptora czynnika wzrostu hepatocytów) oraz inhibitor receptora typu 2 czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*, VEGFR-2). MET odgrywa kluczową rolę w proliferacji komórek i ich migracji, jak również w angiogenezie, i ulega aktywacji w różnych typach nowotworów. Nadmierna ekspresja VEGF jest także obserwowana w wielu różnych nowotworach. Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe między innymi białko receptorowe kodowane przez protoonkogen RET. Mutacje RET odgrywają ważną rolę w procesie rozwoju raka rdzeniastego tarczycy. W badaniach przedklinicznych, kabozantynib wykazał silne, dawko-zależne hamowanie wzrostu guzów oraz ich regresję i/lub zmniejszenie przerzutów w różnych typach nowotworów. Skuteczność kabozantynibu wykazano w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zarówno z mutacją RET, jak i bez tej mutacji) [10], [72].

Do chwili obecnej (maj 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®), jak również wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®), stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [3].

Spośród światowych agencji oceny technologii medycznych produkt leczniczy Cometriq® (kabozantynib) był jak dotąd (maj 2015 rok) rozpatrywany przez francuską agencję HAS oraz walijską agencję AWMSG, które wydały pozytywne opinie w sprawie jego finansowania ze środków publicznych [49], [52]. Negatywną rekomendację w sprawie finansowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) wydała szwajcarska agencja SMC m. in. z powodu braku wystarczających analiz ekonomicznych[47]. Dodatkowo walijska agencja AWMSG w komentarzu do swojej decyzji podkreśla,

że wobec pacjentów, u których status mutacji RET jest negatywny lub nieznan, możliwa mniejsza skuteczność leczenia powinna być brana pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii kabozantynibem w analizowanym wskazaniu [49]. Produkt leczniczy Caprelsa® (wandetanib) jak dotąd (maj 2015 rok) rozpatrywany był w analizowanym wskazaniu przez francuską agencję HAS w 2012 roku i otrzymał pozytywną, warunkową rekomendację (zalecono dostarczenie dodatkowych dowodów dotyczących jego zastosowania w analizowanym wskazaniu) [55], a także przez walijską agencję AWMSG w 2014 roku, gdzie otrzymał negatywną rekomendację z powodu braku udowodnionej efektywności kosztowej [50].

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Obecnie produkt leczniczy Cometriq® (kabozantynib) nie jest finansowany ze środków publicznych. Płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z jego stosowaniem.

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Cometriq® w ww. wskazaniu uznano wprowadzenie programu lekowego. Za finansowaniem produktu leczniczego Cometriq® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie: konieczność szczegółowej diagnostyki, zastosowanie produktu leczniczego Cometriq® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Założono, że produkt leczniczy Cometriq® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany

ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [88]).

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [88] ustalono, że produkt Cometriq® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Sugerowana cena produktu leczniczego Cometriq®, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)”,

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Cometriq® stosowanego w ramach programu lekowego i tym samym koszt 28-dniowej terapii kabozantynibem w sugerowanej dawce wyjściowej (140 mg/dobę) z perspektywy płatnika publicznego wyniesie

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)”, zalecana dawka dobowy kabozantynibu wynosi 140 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub wystąpienia toksyczności, która przekracza próg tolerancji pacjenta.

Ustalono, że koszt zastosowania kabozantynibu u jednego pacjenta z analizowanej populacji będzie się mieścił w zakresie w zależności od tolerancji leczenia i dostosowanej do niej dawki substancji czynnej.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt stosowania kabozantynibu w dawce odpowiadającej średniej dawce obserwowanej w warunkach eksperymentalnych wyniesie

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [10] oraz z propozycją programu lekowego [51]).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Cometriq®, kabozantynib) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianej technologii lekowej (kabozantynib, produkt leczniczy Cometriq® podawany w formie kapsułek twardej) [10] oraz z propozycją programu lekowego [51].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

W porównaniu z innymi nowotworami – rak tarczycy występuje stosunkowo rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych [59]. Stwierdza się go ok. 2–4 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. W większości przypadków jest to rak zróżnicowany, charakteryzujący się mało agresywnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, jednak tylko wczesne jego rozpoznanie pozwala na skuteczne leczenie. Ze względu na budowę histologiczną wyróżnia się nowotwory tarczycy pochodzące z nabłonka pęcherzykowego tarczycy (rak zróżnicowany i rak niezróżnicowany), a także wywodzące się z komórek C tarczycy – rak rdzeniasty – oraz nowotwory nienabłonkowe, jak np. mięsak, chłoniak. Pośród raków tarczycy najczęstszymi są raki zróżnicowane tarczycy – rak brodawkowy i pęcherzykowy. Znacznie rzadziej rozpoznaje się inne nowotwory złośliwe tarczycy takie jak **rak rdzeniasty** czy anaplastyczny [57].

Rak rdzeniasty tarczycy – RRT (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC) zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, na którą składają się rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych [64]. Jest to rzadki nowotwór, wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, zwanych również komórkami C [58], [64].

Komórki C pochodzą z grzebienia nerwowego i są odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny. Rak rdzeniasty tarczycy najczęściej jest zlokalizowany w środkowo-górnej części bocznych płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie okołopęcherzykowych komórek jest największe [82]. Ten typ nowotworu jest najczęściej rozpoznawany przypadkowo w związku z leczeniem operacyjnym z powodu wystąpienia pojedynczego guzka lub wola wieloguzkowego tarczycy. Rzadziej rak rdzeniasty tarczycy jest diagnozowany w wyniku biopsji aspiracyjnej bezobjawowego guzka tarczycy [73].

Rak rdzeniasty tarczycy jest zdolny do wydzielania kalcytoniny, histaminazy, prostaglandyn, serotoniny, kalikreiny, hormonu adrenokortykotropowego, wazoaktywnego polipeptydu jelitowego i innych peptydów. W związku z tym jego objawy mogą być bardzo burzliwe i o bardzo różnorodnym obrazie klinicznym. Rak rdzeniasty tarczycy jest bardziej agresywny niż raki zróżnicowane tarczycy, ale

mniej agresywny niż raki niezróżnicowane. Rozprzestrzenia się miejscowo w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz otaczających mięśni i tchawicy, a drogą naczyń chłonnych i krwionośnych daje przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia płuc, wątroby, kości [73]. Przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzane są w drodze rozpoznania u 50-75% przypadków (często obustronnie, z naciekami pozatoremkowymi) [82].

Około 3/4 przypadków raka rdzeniastego tarczycy stanowi postać sporadyczną, podczas gdy pozostałe przypadki to postaci dziedziczne (rodzinny rak rdzeniasty tarczycy) lub zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A*, MEN 2A) i typu 2B (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B*, MEN 2B) [59].

2.2. KLASYFIKACJA

Istnieją cztery podstawowe, histopatologiczne rodzaje raka tarczycy:

- rak brodawkowy (ang. *Papillary Carcinoma*), włączając wariant pęcherzykowy raka brodawkowego (ang. *Follicular Variant of Papillary Carcinoma*),
- rak pęcherzykowy (ang. *Follicular Carcinoma*), włączając raka wywodzącego się z komórek Hürthle'a (ang. *Hürthle Celi Carcinoma*),
- **rak rdzeniasty** (ang. *Medullary Carcinoma*),
- rak niezróżnicowany inaczej anaplastyczny (ang. *Undifferentiated (Anaplastic) Carcinoma* [26]).

W rozpoznaniu raka tarczycy na ogół stosowana jest klasyfikacja przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) [60]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO stosowana w rozpoznaniu raka tarczycy [60].

LP	Guz
1.	Guzy nabłonkowe
1.1.	łagodne: gruczolak pęcherzykowy, inne gruczolaki
1.2.	złośliwe
1.2.1.	rak pęcherzykowy minimalnie inwazyjny, rak pęcherzykowy wysoce inwazyjny (w tym rak wyspowy), odmiany cytologiczne – oksyfilny, jasnokomórkowy
1.2.2.	rak brodawkowy klasyczny, odmiany (mikrorak, otorebkowany, pęcherzykowy, oksyfilny, z rozległym stwardnieniem)
1.2.3.	rak rdzeniasty klasyczny, rak rdzeniasty dziedziczny i rozrost komórek C
1.2.4.	rak niezróżnicowany
1.2.5.	inne, rak śluzotwórczy, rak płaskonabłonkowy, rak śluzowo-naskórkowy
2.	Guzy nie nabłonkowe, złośliwy śródbłoniak krwionośny
3.	Chłoniaki złośliwe

LP	Guz
4.	Guzy różne, guzy przytarczyc, przywójak niechromochłonny, guzy wrzecionowatokomórkowe wytwarzające śluz potworniaki
5.	Guzy wtórne
6.	Guzy niesklasyfikowane

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI

Etiologia nowotworów tarczycy nie jest do końca poznana, można jednak wyróżnić następujące czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia raka tarczycy: niedobór jodu (endemia wola, rak pęcherzykowy tarczycy), nadmiar jodu (rak brodawkowy), aktywacja onkogenów m.in. RAS (ang. *Rat Sarcoma Viral Oncogene*) czy RET (ang. *Rearranged During Transfection*) oraz inaktywacja genów supresorowych (np. p53) czy występowanie czynników wzrostowych i ich receptorów (rak rdzeniasty, raki zróżnicowane tarczycy). Jako czynniki ryzyka wymienia się również działanie promieniowania jonizującego, skażeń radioaktywnych oraz niektóre przebyte choroby tarczycy [67].

Sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy może wystąpić w każdym wieku. Najczęściej rozpoznawany jest w wieku 50–60 lat [57], [77]. Występuje nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn [78]. W 20–30% przypadków rak rdzeniasty tarczycy jest uwarunkowany genetycznie, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący i wiąże się z mutacją germinálną protoonkogenu RET [61]. U około 98% pacjentów z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą typu 2 (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*, MEN 2) w eksonie 5, 8, 10, 11, 13, 14 lub 16 genu RET występuje mutacja [61], [78]. Postać dziedziczna raka rdzeniastego tarczycy może występować samodzielnie, jako tak zwany rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (ang. *Familial Medullary Thyroid Carcinoma*, FMTC) lub w skojarzeniu z innymi endokrynopatiami, tworząc zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A) lub typu 2B (MEN 2B), [59], [63], [77].

Zespół MEN 2A powstaje w wyniku zarodkowych mutacji protoonkogenu RET w części genu kodującej domenę cysteinową. Zespół MEN 2A występuje równie często u kobiet, jak i u mężczyzn [78]. W zespole MEN 2B oprócz raka rdzeniastego tarczycy stwierdza się również guz chromochłonny (łac. *Pheochromocytoma*) i mnogie nerwiaki. Zespół ten jest związany z mutacją genu RET918 [64], która występuje w około 95% przypadków chorych [78]. Mutacje wykrywa się również u pacjentów ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy, jednak występują one u około 30% pacjentów [78].

Do dzisiaj nie rozstrzygnięto, czy mutacja genu RET wystarczy do rozwoju raka rdzeniastego, czy też powoduje hiperplazję komórek C, której przekształcenie w nowotwór złośliwy wymaga oddziaływania innych czynników [81].

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia raka rdzeniastego tarczycy to: występowanie raka rdzeniastego tarczycy w rodzinie, występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej w rodzinie, wcześniejsza historia guza chromochłonnego, nerwiaków błon śluzowych lub nadczynności przytarczyc [77].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OBJAWY

2.4.1. DIAGNOSTYKA

W celu prawidłowej diagnostyki i leczenia raka tarczycy niezbędna jest ścisła współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny, a na każdym etapie konieczna jest konsultacja doświadczonego lekarza z dobrym przygotowaniem endokrynologicznym i onkologicznym [57].

W zakresie przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania u chorego z rozpoznanym lub podejrzewanym nowotworem tarczycy należy wykonać [64]:

- badanie ultrasonograficzne (USG) szyi z objęciem szyi i węzłów chłonnych oraz biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC),
- ocenę stężenia kalcytoniny w surowicy, radiografię (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach.

W celu oceny stanu hormonalnego i ryzyka powikłań należy również ocenić stężenie tyreotropiny (TSH), oznaczyć stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy oraz wykonać badanie laryngologiczne [64].

Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych jest konieczna jedynie w przypadku wskazań klinicznych [64]. W identyfikacji przerzutów do kości i tkanek miękkich dużą czułość wykazuje scyntygrafia z zastosowaniem kwasu dimerkaptobursztynowego znakowanego radioaktywnym technetem (^{99m}Tc -DMSA) [81]. Badanie tomografii komputerowej (TK) nie jest zalecane przedoperacyjnie w każdym przypadku raka tarczycy. Natomiast, badanie TK szyi i górnego śródpiersia wykonuje się w celu oceny operacyjności, jeżeli istnieje podejrzenie raka w stadium T4 lub N1b lub M1 [64].

Rutynowa diagnostyka w kierunku mutacji genu RET powinna być stosowana w przypadku każdego chorego na raka rdzeniastego tarczycy, niezależnie od wieku, w którym rozpoznano chorobę, na podstawie wywiadu w kierunku występowania zespołu MEN 2 w rodzinie oraz obecności lub braku innych objawów przemawiających za tym zespołem. Badania genetyczne stanowią jedyną pewną metodę różnicowania nowotworu uwarunkowanego rodzinnie oraz guza sporadycznego. Mają również istotne znaczenie rokownicze w raku rdzeniastym tarczycy [81].

Istnieje możliwość popełnienia błędu diagnostycznego przy ocenie histopatologicznej, który spowoduje nadrozpozawalność tego nowotworu. Z tego względu dla zwiększenia czułości i specyficzności diagnozowania zalecane jest rutynowe stosowanie barwień histochemicznych w celu wykrycia kalcytoniny, antygeny rakowo- płodowego (ang. *Carcinoembryonic Antygen*, CEA) i amyloidu [81].

2.4.2. ROZPOZNANIE

Raka rdzeniastego tarczycy rozpoznaje się na podstawie występowania bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. Znaczne zwiększenie stężenia kalcytoniny w surowicy u chorego z guzkiem tarczycy jest praktycznie jednoznaczne z rozpoznaniem raka rdzeniastego. Kalcytonina jest bardzo czułym i swoistym markerem tego nowotworu. Jej stężenie może osiągać nawet kilkadziesiąt tysięcy ng/l, ale po operacji całkowitego wycięcia tarczycy już zwiększenie >10–20 ng/l (2,9–5,8 pmol/l) może świadczyć o resztkowej lub nawracającej chorobie nowotworowej tego narządu [70].

W niektórych przypadkach w rozpoznaniu raka rdzeniastego tarczycy znaczenie może mieć również wynik badania bioptycznego. U osób z podwyższoną kalcytoninemią biopsja cienkoigłowa umożliwia różnicowanie raka rdzeniastego tarczycy z innymi guzami tarczycy z przerostem komórek C, w szczególności gdy wzrost stężenia tego hormonu jest niewielki. Cechy wskazujące na występowanie raka rdzeniastego to obecność komórek o kształcie poligonalnym lub trójkątnym, często z podwójnymi jądrami położonymi ekscentrycznie, zawierającymi gruboziarnisty wzór chromatyny, zatopionych w cytoplazmie wykazującej obecność ziaren azurofilnych oraz drobniutkich ziarnistości [81].

Ze względu na to, że rak rdzeniasty tarczycy pojawia się najwcześniej, odróżnienie rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy od klasycznego zespołu MEN 2A wymaga dłuższej obserwacji, ponieważ guzy chromochłonne mogą ujawnić się po latach i nigdy nie spotyka się ich u wszystkich członków rodziny, u których zdiagnozowano rak rdzeniastego tarczycy. W piśmiennictwie na ogół przyjmuje się, że pewne rozpoznanie prawdziwego raka rodzinnego tarczycy następuje dopiero wtedy, gdy w rodzinie są już co najmniej 4 przypadki raka rdzeniastego tarczycy, którym nie towarzyszy ani guz chromochłonny tarczycy, ani nadczynność przytarczyc. W przypadku, gdy liczba chorych w rodzinie jest mniejsza niż 4 mówi się o postaci niesklasyfikowanej nowotworu. Natomiast, rozpoznanie zespołu MEN 2B jest bardziej jednoznaczne z powodu charakterystycznego obrazu klinicznego i charakterystycznych dla niego mutacji [82].

Postępowanie w raku rdzeniastym tarczycy różni się od postępowania z rakami zróżnicowanym ze względu na [64]:

- wysoką swoistość i czułość, które pozwalają na wykorzystanie oznaczania kalcytoniny w diagnostyce, ocenie rozległości leczenia chirurgicznego oraz na wczesne wykrywanie wznowy, ocenie progresji i rokowania,
- szersze zastosowanie selektywnej limfadenektomii (usunięcie węzłów chłonnych),
- dziedziczne uwarunkowanie i konieczność diagnostyki DNA (w tym wykrywanie predyspozycji dziedzicznej u członków rodziny i ustalenie wskazań do operacji profilaktycznych),
- wysokie ryzyko współistnienia guza chromochłonnego u chorych na dziedziczną postać choroby,
- odmienne wskazania i typy leczenia izotopowego.

Poniższa tabela przedstawia zasady postępowania w przypadku wykrycia nosicielstwa mutacji protoonkogenu RET.

Tabela 2. Zasady postępowania u członków rodziny chorego na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy [82].

Badanie	Rodzaj mutacji		
	FMTC	MEN 2A	MEN 2B
Badanie DNA	Jak najszybciej po wykryciu mutacji u chorego członka rodziny, optymalnie		
	do 6. roku życia	2.-3. rok życia	zaraz po urodzeniu
Badanie podstawowego stężenia kalcytoniny	U wszystkich członków rodziny równoległe do badania DNA		
Próba pentagastrynowa	U tych nosicieli mutacji, u których podstawowe stężenie kalcytoniny jest prawidłowe, potem, co rok u tych nosicieli, którzy nie zdecydowali się na operację profilaktyczną		
Badanie USG tarczycy	Pierwszy raz po wykryciu nosicielstwa mutacji, potem co rok		
Profilaktyczna tyreoidektomia (operacyjne usunięcie tarczycy)	5.-6. rok życia	5.-6. rok życia	Do pierwszego roku życia
Badanie metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu	Niepotrzebne u nosicieli mutacji w kodonach 768 i 891, a przy innych mutacjach w tych rodzinach, w których jest co najmniej 4 członków rodziny z RRT i nie ma żadnego przypadku guza chromochłonnego nadnerczy	W 5. roku życia, potem od 10. roku życia co rok	W 2. roku życia, potem co rok
Badanie TK nadnerczy	Niepotrzebne u nosicieli mutacji w kodonach 768 i 891, a w innych mutacjach w tych rodzinach, w których jest co najmniej 4 członków rodziny z RRT i nie ma żadnego przypadku guza chromochłonnego nadnerczy	Pierwszy raz w 10. roku życia, potem co 2-3 lata	Pierwszy raz w 5. roku życia, od 10. roku życia co rok
Badanie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforu oraz parathormonu	Niepotrzebne	Między 20.-30. rokiem życia co 2 lata, potem co rok.	Niepotrzebne

W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy konieczne są przedoperacyjne wykluczenie współistnienia guza chromochłonnego nadnerczy oraz określenie stanu wątroby (TK jamy brzusznej), jeżeli stężenie kalcytoniny przekracza 400 pg/ml [64].

2.4.3. OBJAWY

Stopniowo powiększający się, o różnej dynamice wzrostu (najczęściej wolnej), z reguły bezbolesny guzek jest pierwszym objawem raka rdzeniastego tarczycy u większości chorych [65], [78]. Osoby cierpiące na raka rdzeniastego tarczycy zazwyczaj nie mają żadnych charakterystycznych objawów i zgłaszają się do lekarza z wyczuwalnym guzkiem, który jest jednak nie do odróżnienia od pozostałych guzków tarczycy [61], [79]. Ból, dysfagia czy też chryпка to objawy, które stwierdza się rzadko [81]. Z kolei objawy takie jak ból kości czy biegunka najczęściej występują u pacjentów z odległymi przerzutami. Etiologia biegunek może być związana z wydzielaniem kalcytoniny, która jest wytwarzana przez komórki C tarczycy [79].

W jednym z opracowań, w którym dokonywano rutynowej oceny kalcytoninemii u każdego chorego ze stwierdzonym guzkiem tarczycy podejrzanym, że jest złośliwy, występowanie raka rdzeniastego tarczycy wykazano w 16-40% przypadków [81].

Przy znacznym zaawansowaniu miejscowym nowotworu mogą pojawić się również takie objawy jak: duszność, uczucie trudności w połykaniu lub wręcz zaburzenia przełykania. Rozsianej postaci nowotworu mogą towarzyszyć: kaszel, powiększenie wątroby, bolesność samoistna lub uciskowa kośćca czy szybka utrata masy ciała [82].

Bardzo rzadko guzy mogą wydzielać hormon adrenokortykotropowy (ACTH) powodując zespół Cushinga [78].

U około 50% chorych wykrywa się również przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych, które mogą wskazywać na występowanie raka rdzeniastego tarczycy [80]. Odsetek przerzutów do węzłów chłonnych zależy od podtypu zespołu MEN 2 i jest większy w MEN 2B (około 80%) niż w MEN 2A (około 50%) [81]. Przerzuty odległe obserwuje się u 7-23% chorych i są one główną przyczyną zgonów związanych z rakiem rdzeniastym tarczycy. Najczęściej obserwuje się przerzuty do płuc, kości i wątroby. Rzadziej nowotwór ten daje przerzuty do mózgu, skóry czy piersi [80]. Warto również podkreślić, iż mimo obecności choroby przerzutowej rzadko stwierdza się występowanie objawów ogólnych, wynikających z pojawienia się przerzutów [81].

Rak rdzeniasty tarczycy należy do tych nowotworów, w których udział predyspozycji dziedzicznej jest stosunkowo wysoki i wynosi około 25% wszystkich przypadków, a w populacjach objętych intensywnymi badaniami przesiewowymi wśród członków rodzin nawet ponad 30% przypadków [79].

W tabelach poniżej przedstawiono obraz kliniczny raka rdzeniastego tarczycy w zależności od rodzaju mutacji oraz przedstawiono syndromy związane z występowaniem zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN) typu 2.

Tabela 3. Rak rdzeniasty tarczycy – obraz kliniczny [73].

Cecha	Rodzinny RRT Dziedziczny FMTC	MEN 2A Dziedziczny	MEN 2B Dziedziczny	Sporadyczny RRT sporadyczny
Mutacja RET – ekson	10, 11, 13, 14, 15	10, 11	16, (15)	13, 15, 16
RRT	100%	100%	100%	100%
Objawy kliniczne – wiek (lata)	<20–>50	<20	<10	30–60
Wieloośrodkowość	100%	100%	100%	<30%
Obustronnie	100%	100%	100%	<30%
Hiperplazja komórek C	100%	100%	100%	rzadko
Guz chromochłonny	0%	10-60%	50%	0%
Nadczynność przytarczyc	0%	5-20%	0%	0%
Liszaj skórny	0%	<5	0%	0%
Nerwiakowłóknikowatość	0%	0%	100%	0%
Dyzmorfizm	0%	0%	100%	0%

Tabela 4. Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN) typu 2 i związane z nimi syndromy [77].

Rodzaj mutacji	Występujący syndrom
MEN 2A	Rak rdzeniasty tarczycy (~ 100%)
	Guz chromochłonny (50%)
	Nadczynność przytarczyc (20–30%)
Warianty zespołu MEN 2A	MEN 2A z liszajem amyloidowym
	MEN 2A z chorobą Hirschsprunga
Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy (ang. <i>Familial Medullary Thyroid Carcinoma</i> , FMTC)	-
MEN 2B	Rak rdzeniasty tarczycy (~ 100%)
	Guz chromochłonny (50%)
	Typowy wygląd twarzy, nerwiaki błon śluzowych, przerost zwojów przywspółczulnych, błony śluzowej jelita grubego (~ 100%)

Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A), zwany również zespołem Sipple'a, charakteryzuje się skojarzeniem raka rdzeniastego tarczycy z guzami chromochłonnymi nadnerczy (u około 50% chorych) i gruczolakami lub nadczynnością przytarczyc (u około 20–30% chorych) [82].

Raka rdzeniasty tarczycy jest zazwyczaj pierwszym objawem zespołu MEN 2A i objawia się w pierwszych dwóch dekadach życia [82].

W nietypowych postaciach zespołu MEN 2A, towarzyszą mu także liszaj amyloidowy (ang. *Cutaneous Lichena Myloidosis*, CLA) lub choroba Hirschsprunga, są to jednak zespoły stosunkowo rzadkie. Liszaj amyloidowy występuje u około 25% pacjentów cierpiących na zespół MEN 2A i obejmuje obszar pleców między łopatkami. Choroba Hirschsprunga przejawia się brakiem swoistych komórek zwojowych w dystalnym odcinku przewodu pokarmowego. Chorobę Hirschsprunga zaobserwowano u 30 lub więcej rodzin z zespołem MEN 2A lub FMTC i jest ona związana z mutacją w eksonie 10 RET obejmującą kodony 609 (15%), 611 (4%), 618 (30–35%) i 620 (50%) [77].

Guzy chromochłonne nadnerczy charakteryzują się napadowym nadciśnieniem tętniczym, przebiegającym z tachykardią, może im towarzyszyć zblednięcie i nadmierne pocenie. Nierozpoznany/nieleczony guz chromochłonny może być przyczyną nagłej śmierci i stanowi nawet większe zagrożenie dla życia chorego niż rak rdzeniasty tarczycy, który w zespole MEN 2A może przebiegać mało agresywnie, a nasilenie objawów jest mniejsze niż w zespole MEN 2B [65], [81], [82].

Nadczynność przytarczyc stwierdza się w 20-30% przypadków zespołu MEN 2A. Najczęściej wiąże się z wystąpieniem mutacji w kodonie 634. W zespole MEN 2A schorzenie to jest często rozpoznawane w czasie tyroidektomii lub po jej wykonaniu. Nadczynność przytarczyc związana z występowaniem zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A ma zazwyczaj mniejsze nasilenie lub przebiega bezobjawowo. Uważa się, że chorzy na zespół MEN 2 powinni być poddawani corocznemu badaniu pod kątem oceny nadczynności przytarczyc, obejmującemu określenie stężenia wapnia i parathormonu [81].

2.5. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, stopień zaawansowania klinicznego (ang. *Staging*) raka tarczycy jest oceniany na podstawie klasyfikacji TNM (ang. *Tumor Nodules Metastases*, TNM) opracowanej przez Amerykańską Komisję ds. Nowotworów (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Ze względu na zmiany w klasyfikacji TNM należy zawsze podawać wersję, która posłużyła do ustalenia stopnia zaawansowania. Obecnie obowiązuje 7 wydanie klasyfikacji z 2010 roku, które przedstawiono poniżej na podstawie informacji z referencji [26], [62]. Klasyfikacja ta wykorzystywana jest na kolejnych etapach diagnostyki i leczenia przedoperacyjnego, pooperacyjnie na podstawie badania patomorfologicznego oraz po rozszerzonej diagnostyce metodami medycyny

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



nuklearnej i diagnostyki obrazowej, po przeprowadzeniu leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym i uwzględnieniu wyników scyntygrafii [64].

Tabela 5. Klasyfikacja raka tarczycy według zaawansowania klinicznego TNM (klasyfikacja opracowana przez AJCC w 2010 roku, wersja 7) [26], [62].

Cecha	Stopień	T - ognisko pierwotne	
Guz pierwotny (cecha T)	T _x	Nie można ocenić guza pierwotnego.	
	T ₀	Nie stwierdza się guza pierwotnego.	
	T ₁	Guz ograniczony do tarczycy nieprzekraczający 2 cm średnicy.	
	T _{1a}	Guz ograniczony do tarczycy nieprzekraczający 1 cm średnicy.	
	T _{1b}	Guz o średnicy >1 cm, ale nieprzekraczający 2 cm, ograniczony do tarczycy.	
	T ₂	Guz o średnicy >2 cm, ale nieprzekraczający 4 cm, ograniczony do tarczycy.	
	T ₃	Guz o średnicy >4 cm ograniczony do tarczycy lub guz o dowolnej wielkości w niewielkim stopniu naciekający sąsiednie tkanki (np. naciekający mięśnie mostkowo-tarczowe lub wiotką tkankę okołotarczycową).	
	T _{4a}	Choroba o ograniczonym zaawansowaniu miejscowym; guz dowolnej wielkości przekraczający torebkę tarczycy i naciekający tkankę podskórną, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny.	
	T _{4b}	Choroba bardzo zaawansowana miejscowo; guz naciekający powieź przedkręgową lub obejmujący tętnicę szyjną albo naczynia śródpiersia.	
			Wszystkie raki niezróżnicowane zalicza się do kategorii T4
	T _{4a}	Niezróżnicowany rak ograniczony do tarczycy.	
T _{4b}	Niezróżnicowany rak naciekający sąsiadujące tkanki.		
Regionalne węzły chłonne (cecha N)*	N _x	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.	
	N ₀	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.	
	N ₁	Stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.	
	N _{1a}	Stwierdza się przerzuty w węzłach grupy VI (przedtchawicznych, okołotchawicznych i przedkrtaniowych/delfickich).	
Przerzuty odległe (cecha M)	M ₀	Nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych.	
	M ₁	Stwierdza się obecność przerzutów odległych.	

*W ocenie regionalnego zaawansowania raka tarczycy zaleca się stosowanie topograficznej klasyfikacji regionalnych węzłów chłonnych szyi opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Tarczycy (ang. *American Thyroid Association*); patrz rycina 1 przedstawiona w referencji [62].

Na podstawie oceny wymienionych wyżej cech (T, N, M) określa się cztery stopnie zaawansowania klinicznego raka tarczycy (w tym raka rdzeniastego tarczycy).

Tabela 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka rdzeniastego tarczycy (wszystkie grupy wiekowe) według klasyfikacji TNM opracowanej przez AJCC w 2010 roku, wersja 7 [26], [62].

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień I	T ₁	N ₀	M ₀
Stopień II	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stopień III	T ₁	N _{1a}	M ₀
	T ₂	N _{1a}	M ₀
	T ₃	N _{1a}	M ₀

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień IV			
Stopień IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stopień IVB	T4b	dowolne N	M0
Stopień IVC	dowolne T	dowolne N	M1

2.6. ROKOWANIE

Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się zmiennym rokowaniem. Wskaźnik 10-letniego przeżycia dla pacjentów z guzami ograniczonymi do tarczycy wynosi 95%. Jednak, u chorych z odległymi przerzutami obecnymi w momencie rozpoznania, 10-letnie przeżycie ocenia się na 40% [79]. Do najbardziej stałych czynników wpływających na rokowanie należą stopień zaawansowania choroby i wiek pacjenta [26], [58]. Badania epidemiologiczne wykazują, że wskaźniki leczenia i przeżywalności chorych na raka rdzeniastego tarczycy są silnie skorelowane z etapem, w którym zdiagnozowano chorobę. Niezwykle istotnym i często podkreślanym aspektem jest konieczność wczesnego wykrywania przypadków tego rodzaju nowotworu – zarówno postaci sporadycznych, jak i dziedzicznych [66], [78]. Około 80–95% chorych na raka rdzeniastego tarczycy przeżywa co najmniej 5 lat od rozpoznania [59], [60]. Dziesięcioletnie przeżycia chorych na raka rdzeniastego tarczycy, u których nowotwór rozpoznano w I lub II stadium zaawansowania sięga 90–100%. Z kolei 55–85% chorych, u których raka rdzeniastego tarczycy zdiagnozowano w III stadium zaawansowania choroby i 20–55% chorych zdiagnozowanych w IV stadium zaawansowania nowotworu osiąga 10-letnie przeżycie [66].

Na niekorzystne rokowanie w raku rdzeniastym tarczycy wpływają również takie parametry jak: duży guz pierwotny, obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, znacznie podwyższony poziom stężenia kalcytoniny i antygenu rakowo- płodowego (CEA) w surowicy przed operacją, inwazja pozatarczycowa tchawicy lub śródoperacyjnych tkanek miękkich, podwyższone i rosnące stężenie poziomu kalcytoniny i CEA w surowicy po zabiegu oraz obecność przerzutów odległych potwierdzonych w badaniu radiologicznym [77].

Ogólnie rak rdzeniasty tarczycy jest bardziej agresywny w grupie pacjentów cierpiących na postać sporadyczną niż dziedziczną. Ponadto, osoby z zespołem MEN 2B i MEN 2A, u których wystąpiła mutacja RET w kodonie 634 mają gorsze rokowanie niż osoby z mutacją RET w innych kodonach [77].

Czas podwojenia stężenia kalcytoniny¹ w przypadku chorych poddanych tyreoidektomii jest bardzo pomocny w przewidywaniu przebiegu choroby. Podwojenie stężenia kalcytoniny przed upływem 6 miesięcy od zabiegu (w porównaniu z >24 miesiącami) jest związane ze złym rokowaniem [77].

Ważnym czynnikiem prognostycznym w raku rdzeniastym tarczycy jest również wiek pacjenta w chwili rozpoznania choroby. Wskaźniki 5- i 10- letnich przeżyć wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoznania mają poniżej 40 lat wynoszą odpowiednio 95% i 75% w porównaniu z 65% i 50% u osób powyżej 40 roku życia w chwili postawienia diagnozy [26].

Badania epidemiologiczne wskazują, że w ciągu ostatnich 30 lat nie zaobserwowano postępu w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy, ani znaczącego wzrostu przeżywalności chorych. Wskazuje to na błędną klasyfikację, niewystarczające leczenie chirurgiczne oraz brak systemowego leczenia jako podstawowe problemy terapii chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy [66].

3. EPIDEMIOLOGIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące epidemiologii nowotworów tarczycy (w tym również raka rdzeniastego tarczycy) w Polsce i na świecie.

3.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY W POLSCE

Nowotwory złośliwe układu wewnątrzwydzielniczego występują stosunkowo rzadko. Jednak rak tarczycy znajduje się wśród dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce [64].

W tabeli poniżej przedstawiono najbardziej aktualne dane z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce (lata 2006–2010) dotyczące: standaryzowanych współczynników zachorowalności, współczynników standaryzowanych dla zachorowań, standaryzowanych współczynników umieralności oraz współczynników standaryzowanych dla zgonów na nowotwory tarczycy (w populacji mężczyzn i kobiet).

¹ Poziom stężenia kalcytoniny u pacjentów poddanych tyreoidektomii bada się w 6 miesięcznych odstępach [94].

Tabela 7. Zachorowalność oraz umieralność na nowotwory tarczycy w Polsce w latach 2006-2010 w populacji mężczyzn i kobiet [68].

Rok	Mężczyźni				Kobiety				Ogółem
	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	%	Bezwzględna liczba przypadków	Współczynnik „surowy” na 100 000	Współczynnik standaryzowany	%	Bezwzględna liczba przypadków*
Zachorowalność									
2010	384	2,1	1,5	0,55	1808	9,1	6,7	2,56	2192
2009	359	1,9	1,5	0,52	1712	8,7	6,5	2,47	2071
2008	332	1,8	1,4	0,51	1695	8,6	6,4	2,58	2027
2007	312	1,7	1,3	0,49	1474	7,5	5,5	2,28	1786
2006	339	1,8	1,4	0,53	1482	7,5	5,7	2,39	1821
Umieralność									
2010	74	0,4	0,3	0,14	187	0,9	0,4	0,46	261
2009	87	0,5	0,3	0,17	174	0,9	0,4	0,43	261
2008	80	0,4	0,3	0,15	214	1,1	0,5	0,52	294
2007	81	0,4	0,3	0,15	181	0,9	0,4	0,45	262
2006	83	0,5	0,3	0,16	200	1,0	0,5	0,50	283

Bezwzględna liczba przypadków (zachorowań lub zgonów) z powodu nowotworów występujących w danej populacji w określonym przedziale czasu, która zależy zarówno od wielkości tej populacji, jak i jej struktury wieku. *Odsetek (%)*: iloraz bezwzględnej liczby zarejestrowanych zdarzeń (zachorowań lub zgonów) i całkowitej liczby zdarzeń (odpowiednio zachorowań lub zgonów) przedstawiony w procentach. *Współczynnik „surowy”* (zachorowalności lub umieralności): określa liczbę zdarzeń (zachorowań lub zgonów) na 100 000 badanej populacji. *Współczynnik standaryzowany*: określa, ile zdarzeń (zachorowań lub zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. * obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych jako suma bezwzględnej liczby przypadków w populacji mężczyzn i kobiet w danym roku.

W 2008 roku w Polsce odnotowano w Krajowym Rejestrze Nowotworów blisko 2000 nowych zachorowań na raka tarczycy, a wzrost zapadalności na przestrzeni 10 lat wyniósł 50% [83]. W zakresie polskich danych epidemiologicznych odnaleziono również analizę „Rak tarczycy w populacji śląskich kobiet” przeprowadzoną w ramach „Programu Eliminacji Niedoboru Jodu” przez Klinikę Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Celem pracy było uchwycenie dynamiki zmian w zachorowalności na raka tarczycy wśród śląskich kobiet w ciągu 10-lecia 1999–2008 [67]. W populacji województwa śląskiego rozpoznano w okresie 10 lat (1999–2008) ogółem wśród kobiet i mężczyzn 2 220 przypadków raka tarczycy o zróżnicowanych typach histopatologicznych. Zidentyfikowano 131 przypadków zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy, w tym 97 u kobiet (N=1860) i 34 (N=360) u mężczyzn. Odsetek zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy w analizowanym okresie czasu wśród kobiet i mężczyzn wynosił odpowiednio: 5,2% i 9,4% [67].

Nie zidentyfikowano innych polskich danych epidemiologicznych dotyczących występowania raka rdzeniastego tarczycy.

Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce (lata 2006–2010) rocznie odnotowuje się średnio 1 979 przypadków zachorowań na raka tarczycy [68]. Rak rdzeniasty tarczycy stanowi od 5–10% wszystkich nowotworów tarczycy [14], [58], [59], [77]. Na podstawie powyższych danych można przypuszczać, że potencjalna średnia liczba chorych na RRT w Polsce może wahać się między 99 a 198 przypadków rocznie [obliczenia własne²].

3.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY NA ŚWIECIE

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem endokrynologicznym i stanowi około 1–1,5% wszystkich nowodiagnozowanych przypadków nowotworów w Stanach Zjednoczonych każdego roku. W ciągu ostatnich trzech dekad na całym świecie częstość występowania tego nowotworu stale wzrasta. Trend ten można zaobserwować na każdym kontynencie oprócz Afryki, gdzie prawdopodobnie wykrywanie tego nowotworu jest wciąż niewystarczające. Na podstawie najnowszych danych można stwierdzić, że rak tarczycy jest piątym najbardziej powszechnym nowotworem wśród kobiet, a we Włoszech plasuje się na drugim miejscu co do częstości występowania u kobiet poniżej 45. roku życia. Jedynie w Norwegii i Szwecji obserwuje się zmniejszenie częstości występowania raka tarczycy [11].

W zależności od opracowania ocenia się, że rak rdzeniasty tarczycy stanowi 5–10% wszystkich guzów tarczycy [14], [58], [59], [77]. W Stanach Zjednoczonych corocznie notuje się od 1 500 do 3 000 nowych przypadków raka rdzeniastego tarczycy [77]. Równocześnie rak rdzeniasty tarczycy

² Obliczono jako: (średnia liczba przypadków raka tarczycy/ odsetek jaki stanowi RRT wśród nowotworów tarczycy) * 100%.

odpowiada za 13,4% wszystkich zgonów z powodu raka tego narządu. Odsetek, jaki wśród wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy stanowi rak rdzeniasty, nie wykazuje istotnych różnic w poszczególnych regionach geograficznych oraz związku z zaopatrzeniem w jod [58].

U 3/4 chorych rak rdzeniasty tarczycy ma charakter sporadyczny, podczas gdy w pozostałych 25% przypadków jest uwarunkowany genetycznie i wchodzi w skład zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2) [62], [79]. W postaci sporadycznej szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 4. i 6. dekadą życia. Natomiast, w postaciach uwarunkowanych genetycznie ujawnia się znacznie wcześniej, najczęściej w 3. dekadzie życia, zaś u 95% osób do 35. roku życia [58], [77]. Rak rdzeniasty może występować nawet u dzieci, stanowiąc u nich około 10% wszystkich nowotworów tarczycy; przyczyny występowania tego nowotworu w tej grupie wiekowej w prawie każdym przypadku mają związek z MEN 2 [58], [81]. W populacji dzieci jest 2–3 razy częściej obserwowany u osób płci żeńskiej, podczas gdy u dorosłych występuje tylko nieco częściej u kobiet [81].

Przyjmuje się, że na zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN 2) cierpi jedna na 400 tysięcy osób [81]. Natomiast, liczba rodzin dotkniętych tym zespołem (potwierdzonym genetycznie) na świecie nie przekracza 1 000. Najczęstszą (ponieważ stwierdzaną w ponad 80% przypadkach) postacią zespołu MEN 2, jest podtyp MEN 2A. Znacznie rzadziej, gdyż jedynie w 5% wszystkich przypadków MEN 2, występuje postać MEN 2B, nazywana inaczej zespołem Gorlina [58], [81].

Według danych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute*, NCI) w Stanach Zjednoczonych, szacowana liczba nowych przypadków raka tarczycy w roku 2015 wyniesie 62 450 osób, co stanowić będzie 3,8% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków raka. Szacowana liczba zgonów z powodu raka tarczycy wyniesie 1 950 osób [20]. Według danych NCI w latach 2008-2012 średni wiek pacjenta w chwili rozpoznania raka tarczycy wynosił 50 lat. Około 1,8% przypadków rozpoznawano do 20. roku życia, 15,1% pomiędzy 20. a 34. rokiem życia, 19,4% pomiędzy 35. a 44. rokiem życia, 24,1% pomiędzy 45. a 54. rokiem życia, 20,1% pomiędzy 55. a 64. rokiem życia, 12,6% pomiędzy 65. a 74. rokiem życia, 5,6% pomiędzy 75. a 84. rokiem życia, a 1,4% u osób powyżej 85. roku życia. Skorygowana o wiek zapadalność na raka tarczycy wynosiła 13,5 przypadków na 100 000 osób rocznie. Powyższe wyniki są oparte na danych epidemiologicznych, dotyczących zdiagnozowanych w latach 2008-2012 przypadków raka tarczycy na podstawie danych SEER (ang. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute*) [20].

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 8. Częstość występowania raka tarczycy według rasy/pochodzenia etnicznego, na podstawie danych SEER [20].

Rasa/pochodzenie etniczne	Częstość występowania wśród mężczyzn	Częstość występowania wśród kobiet
Wszystkie rasy	6,7/100 000	20,0/100 000
Rasa biała	7,2/100 000	21,3/100 000
Rasa czarna	3,5/100 000	11,8/100 000
Azjaci/wyspy Pacyfiku	6,2/100 000	19,3/100 000
Indianie Ameryki/mieszkańcy Alaski	3,7/100 000	12,9/100 000
Latynosi	4,8/100 000	18,1/100 000
Nie-latynosi	7,2/100 000	20,6/100 000

Dane *National Cancer Institute* wskazują, że w latach 2008-2012 średni wiek pacjenta w chwili śmierci z powodu raka tarczycy wynosił 73 lata. Około 0,2% osób zmarło do 20. roku życia, 0,8% pomiędzy 20. a 34. rokiem życia, 2,2% pomiędzy 35. a 44. rokiem życia, 7,8% pomiędzy 45. a 54. rokiem życia, 17,5% pomiędzy 55. a 64. rokiem życia, 24,6% pomiędzy 65. a 74. rokiem życia, 28,2% pomiędzy 75. a 84. rokiem życia, a 18,6% powyżej 85. roku życia. Skorygowany o wiek współczynnik śmiertelności z powodu raka tarczycy wynosił 0,5/100 000 osób rocznie [20].

Tabela 9. Śmiertelność z powodu raka tarczycy według rasy/pochodzenia etnicznego, na podstawie danych SEER [20].

Rasa/pochodzenie etniczne	Współczynnik zgonów wśród mężczyzn	Współczynnik zgonów wśród kobiet
Wszystkie rasy	0,5/100 000	0,5/100 000
Rasa biała	0,5/100 000	0,5/100 000
Rasa czarna	0,4/100 000	0,6/100 000
Azjaci/Wyspy Pacyfiku	0,5/100 000	0,8/100 000
Indianie Ameryki/Mieszkańcy Alaski	Brak danych, <16 przypadków	0,5/100 000
Latynosi	0,5/100 000	0,7/100 000
Wszystkie rasy	0,5/100 000	0,5/100 000

Według danych *National Cancer Institute* pomiędzy 1998 a 2001 rokiem w Stanach Zjednoczonych zdiagnozowano 86 przypadków raka rdzeniastego tarczycy u osób powyżej 20. roku życia (34 wśród mężczyzn i 52 wśród kobiet) [69].

Tabela 10. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy w Stanach Zjednoczonych z podziałem na wiek i płeć według danych *National Cancer Institute* [69].

Wiek [lata]	22-44				45+			
	Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety	
Częstość występowania	Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%
Rak tarczycy	2 469	100	10 261	100	3 765	100	8 901	100
Rak rdzeniasty tarczycy	10	0,4	19	0,2	24	0,6	33	0,4

Spśród 86 przypadków raka rdzeniastego tarczycy zdiagnozowanych w Stanach Zjednoczonych u 80 z nich (93%) udało się ustalić stadium zaawansowania choroby. Większość przypadków została zdiagnozowana w II lub III stadium zaawansowania (odpowiednio 42,5% i 43,8%) [69].

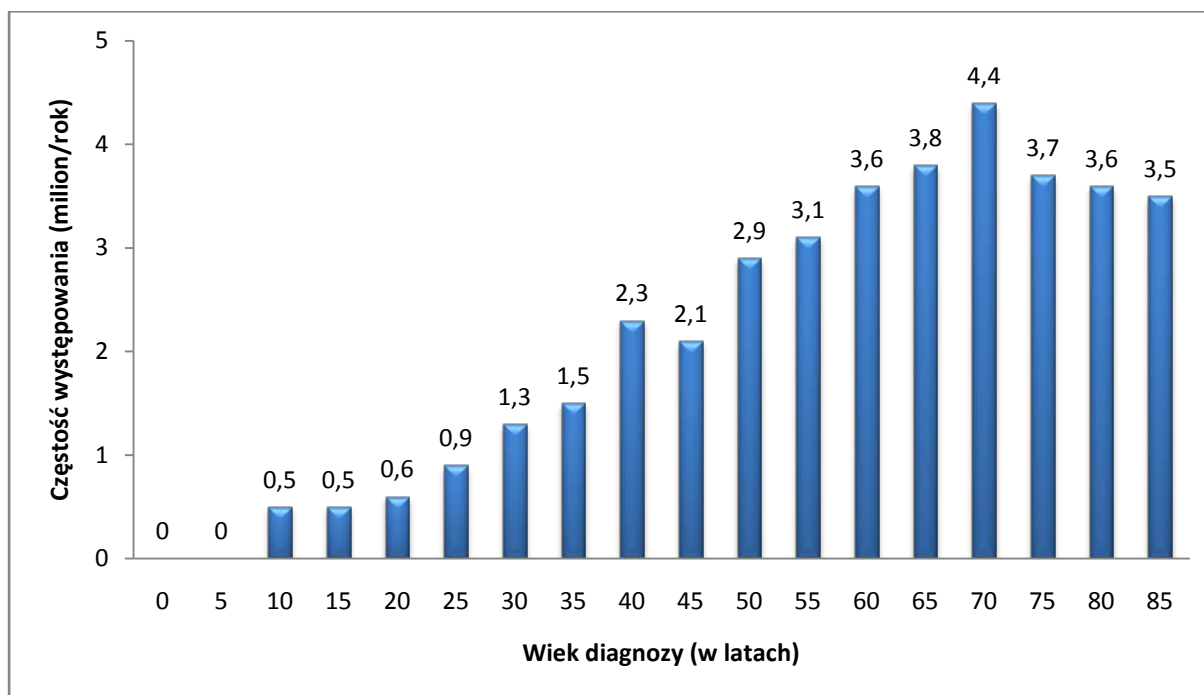
Tabela 11. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy oraz wskaźnik 5-letnich przeżyć (%) z podziałem na stadium zaawansowania choroby w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2001, na podstawie danych *National Cancer Institute* [69].

Stopień zaawansowania według <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>	Liczba przypadków	%	Wskaźnik 5-letnich przeżyć (%)
Razem	80	100	82,1
I	<7	-	-
II	34	42,5	89,6
III	35	43,8	82,3
IV	<5	-	-

Tabela 12. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy oraz 1, 2, 3, 5, 8, 10-letnie wskaźniki przeżycia z podziałem na stadium zaawansowania choroby w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2001 [69].

Stopień zaawansowania według <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>	Liczba przypadków	%	Wskaźnik przeżyć (%)					
			1-letnie	2-letnie	3-letnie	5-letnie	8-letnie	10-letnie
Razem	80	100	97	91,5	83,9	82,1	81,3	77,9
I	<5	-	-	-	-	-	-	-
II	34	42,5	97,5	94,5	89,6	89,6	86,3	77,1
III	35	43,8	100	95,4	89,8	82,3	82,3	82,3
IV	<8	-	-	-	-	-	-	-

Wskaźnik 5-letnich przeżyć nie różni się znacząco pomiędzy II i III stadium choroby. Podobną tendencję można zaobserwować w przypadku dłuższych okresów przeżycia [69].



Wykres 1. Częstość występowania (mln/rok) raka rdzeniastego tarczycy w Stanach Zjednoczonych w latach 1975-2000 z podziałem na wiek w jakim zdiagnozowano chorobę [71].

Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy była najwyższa w grupie osób 70-letnich i wynosiła 4,4/1 000 000 na rok. Najniższą częstość występowania obserwowano u osób w wieku 10–15 lat (0,5/1 000 000 na rok) i młodszych.

Dane *National Cancer Institute* wskazują, że ogólna, 5-letnia przeżywalność względna w latach 2003-2009 w 18 regionach geograficznych Stanów Zjednoczonych wynosiła 97,7%. Pięcioletnie względne przeżycie według rasy i płci wynosiło: 95,4% dla białych mężczyzn, 98,7% dla białych kobiet, 91,9% dla czarnych mężczyzn oraz 97,4% dla czarnych kobiet [20].

Tabela 13. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania raka tarczycy oraz względne 5-letnie przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w latach 2003–2009 [20].

Stopień zaawansowania nowotworu	Częstość występowania (%)	Wskaźnik względnego 5-letniego przeżycia (%)
Zlokalizowany; ograniczony do pierwotnej lokalizacji	68	99,9
Regionalny; rozprzestrzeniony do lokalnych węzłów chłonnych	25	97,4
Obecność przerzutów odległych	4	55,0
Niesklasyfikowany	2	87,5

4. METODY LECZENIA

Podstawowymi metodami terapeutycznymi, które są wykorzystywane w leczeniu nowotworów tarczycy są: leczenie operacyjne, leczenie jodem promieniotwórczym, radioterapia, chemioterapia. Leczenie musi być prowadzone w specjalistycznym ośrodku zgodnie z aktualnymi standardami postępowania [64]. Celem leczenia raka rdzeniastego jest wykrycie i usunięcie nowotworu na jego wczesnych etapach [58]. W przypadku jawnego klinicznie raka rdzeniastego tarczycy zawsze wymaga się wykonania całkowitej tyreoidektomii i centralnej limfadenektomii (rak dziedziczny i sporadyczny) [64]. Zakres limfadenektomii bocznej jest uzależniony od ujawnienia się przerzutów w badaniu USG szyi oraz od stężenia kalcytoniny w surowicy. Wycięcie tarczycy z powodu wykrycia zwiększonego stężenia kalcytoniny u chorych z wolem guzkowym powinno być całkowite. W razie przypadkowego wykrycia niewielkiego ogniska (<10mm) raka rdzeniastego tarczycy po operacji niecałkowitego usunięcia tarczycy i wtedy, gdy pooperacyjne podstawowe oraz stymulowane stężenie kalcytoniny są prawidłowe, można rozważyć rezygnację z całkowitego wtórnego wycięcia tarczycy (jednak pod warunkiem nieobecności innych czynników ryzyka). Normalizacja pooperacyjnego stężenia kalcytoniny dowodzi o radykalności leczenia i jest korzystnym czynnikiem rokowniczym [64].

Całkowita tyreoidektomia z usunięciem węzłów chłonnych pozwala osiągnąć wyleczenie biochemiczne u ponad 80% osób. Nowotwór nie wychwytuje jodu, jest względnie oporny na radioterapię, a próby leczenia zachowawczego nie przyniosły jak dotąd zadowalających efektów w badaniach [58].

Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego tarczycy jest leczenie chirurgiczne. W przypadku wznowy miejscowej/lokoregionalnej, której towarzyszą przerzuty odległe, wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Ze względu na bardzo rzadko występujący rozsiew raka rdzeniastego tarczycy o charakterze przerzutu izolowanego, wycięcie przerzutów jest na ogół nieuzasadnione [64].

Ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia choroby dziedzicznej, zawsze należy przeprowadzić badanie w kierunku mutacji zarodkowej protoonkogenu RET w DNA izolowanym z limfocytów krwi obwodowej. Wykrycie i scharakteryzowanie mutacji genu RET nakazuje badanie w kierunku tej mutacji u wszystkich członków rodziny chorego, szczególnie u krewnych I stopnia [70].

W rodzinach, u których występuje mutacja MEN 2A/FMTC, zaleca się przeprowadzanie badania nosicielstwa mutacji RET krewnych już od 2.–3. roku życia (koniecznie przed 5. rokiem życia). W rodzinach z mutacją MEN 2B badanie takie należy przeprowadzić w 1. roku życia. Wykazanie nosicielstwa mutacji stanowi wskazanie do rozważenia profilaktycznego całkowitego wycięcia tarczycy,

które stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem nowotworu niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy [64].

W przypadku współistnienia guza chromochłonnego i raka rdzeniastego tarczycy należy w pierwszej kolejności usunąć nadnercze. Pozwala to uniknąć zaostrzenia objawów guza chromochłonnego. Nie ma wskazań do leczenia jodem promieniotwórczym w raku rdzeniastym tarczycy [64].

Radioterapia z pól zewnętrznych na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana w raku rdzeniastym po nieradykalnym wycięciu. W przypadku raka rdzeniastego tarczycy nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej. Istnieje możliwość rozważenia zastosowania tego typu terapii u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się i nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych [64].

Nie ma naukowo udokumentowanych wskazań do chemioterapii w raku rdzeniastym tarczycy. Zastosowanie chemioterapii (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Zaleca się włączanie do kontrolowanych badań klinicznych osób z rozsianą i postępującą chorobą, ponieważ zastosowanie leków celowanych molekularnie może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Natomiast, analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków, które wybiórczo gromadzą się w komórkach raka rdzeniastego na ogół ma charakter paliatywny. **Zgodnie z wynikami badań uzyskanie znaczącego efektu jest możliwe przy zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych. Dlatego zaleca się, aby możliwie największa liczba chorych z rozsiewem raka rdzeniastego (zwłaszcza z progresją choroby) była leczona w ramach badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych** [64].

W Stanach Zjednoczonych dwa leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych mają rejestrację we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy: wandetanib i kabozantynib. W Unii Europejskiej zarejestrowany jest wandetanib, w Polsce dostępny obecnie w ramach importu docelowego [27], oraz kabozantynib [84].

Kabozantynib. Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych, których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, ang. *Vascular Endothelial*

Growth Factor Receptor). MET odgrywa kluczową rolę w proliferacji komórek i ich migracji, jak również w angiogenezie, i ulega aktywacji w różnych typach nowotworów. Również nadmierna ekspresja VEGF jest obserwowana w wielu różnych nowotworach. Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białej macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3). Mutacje RET odgrywają ważną rolę w procesach nowotworzenia zarówno w sporadycznej jak i rodzinnej formie raka rdzeniastego tarczycy. W badaniach przedklinicznych, kabozantynib wykazał silne, dawko-zależne hamowanie wzrostu guzów oraz ich regresję i/lub zmniejszenie przerzutów w różnych typach nowotworów. Skuteczność kabozantynibu wykazano w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zarówno z mutacją RET jak i bez tej mutacji). Kabozantynib jest również w trakcie badań III fazy w przerzutowym raku prostaty i w II fazie badań w raku piersi, jajników, czerniaku, raku wątrobowokomórkowym, niedrobnokomórkowym raku płuc i innych zaawansowanych guzach litych [10], [72].

Wandetanib. Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2), receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) i kinaz tyrozynowych RET (ang. *Rearranged During Transfection*). Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3 czynnika wzrostu śródbłonna. Lek hamuje stymulowaną przez VEGF migrację, namnażanie i przeżycie komórek śródbłonna oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych w modelach angiogenezy *in vitro*. Dodatkowo, wandetanib hamuje stymulowane przez naskórkowy czynnik wzrostu kinazy tyrozynowe receptora EGF w komórkach guza i komórkach śródbłonna. Hamuje również zależne od EGFR namnażanie komórek i przeżycie komórek *in vitro*. Lek hamuje także RET typu „dzikiego” oraz większość zmutowanych, aktywowanych form RET i znacznie hamuje namnażanie linii komórkowych raka rdzeniastego tarczycy *in vitro*. Dokładny mechanizm działania wandetanibu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy nie jest znany. Skuteczność wandetanibu wykazano w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [41].

5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące metod stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).

Ref.	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[27]	Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	Zgodnie z zaleceniami, jawny klinicznie rak rdzeniasty wymaga zawsze wykonania całkowitej tyreoidektomii i centralnej limfadenektomii. Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, do których należą wandetanib i kabozantynib.
[17]		Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych	2010	Jeżeli rak rdzeniasty jest jawny klinicznie operacja tarczycy powinna być zawsze całkowitą tyreoidektomią, której towarzyszy limfadenektomia centralna. Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowo nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości i mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach. Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w raku rdzeniastym tarczycy. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka ma na ogół charakter paliatywny. Analogi somatostatyny nie są skuteczne dla stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Prowadzone badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu terapeutycznego, dlatego należy dążyć, aby jak najwięcej chorych z rozsiewem raka rdzeniastego, a szczególnie chorych z progresją choroby, było leczonych w ramach tych badań.
[21]	Wielka Brytania	<i>British Thyroid Association (BTA)</i>	2014	Autorzy odnalezionych wytycznych jako podstawową metodę terapii raka rdzeniastego tarczycy podają zabieg chirurgiczny. Radioterapia może być stosowana jako leczenie uzupełniające. W leczeniu opornej lub nawracającej choroby stosowane są terapie celowane z zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu . Autorzy podkreślają jednak, że nie wykazano przewagi tych leków w zakresie przeżycia całkowitego. W związku z powyższym nie zdefiniowano konkretnych rekomendacji w odniesieniu do zastosowania powyższych leków w terapii raka rdzeniastego tarczycy.
[23]	Hiszpania	<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i>	2011	Autorzy wytycznych podkreślają, że podstawowym sposobem leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. W przypadku wystąpienia nawrotów guza i niemożności przeprowadzenia ponownego zabiegu operacyjnego zaleca się stosowanie radioterapii oraz ablacji o częstotliwości radiowej lub embolizacji. Wytyczne zalecają również stosowanie chemioterapii. Wytyczne informują, że jedynie wandetanib został oceniony w badaniach III fazy i oczekuje na dopuszczenie do obrotu, natomiast badania III fazy nad kabozantynibem nadal trwają (stan na rok 2011).
[24]	Stany Zjednoczone	<i>American Cancer Society (ACS)</i>	aktualizacja 2015	Na stronach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego odnaleziono informacje dotyczące leków stosowanych w terapii raka rdzeniastego tarczycy, do których należą: kabozantynib i wandetanib . Autorzy wytycznych wskazują, że leki takie jak np. sorafenib czy sunitinib, stosowane obecnie w leczeniu innych rodzajów nowotworów mogą wywierać również korzystny efekt na leczenie raka rdzeniastego tarczycy.
[74]		<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	aktualizacja 2015	Wytyczne informują o możliwych metodach leczenia raka rdzeniastego tarczycy, takich jak zabieg chirurgiczny (usunięcie tarczycy) oraz zewnętrzna radioterapia. W ramach paliatywnej chemioterapii stosowane jest leczenie z wykorzystaniem wandetanibu.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Ref.	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[26]		<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	2013	Wytyczne podkreślają konieczność rozważenia stosowania w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibu oraz wandetanibu (choroba objawowa lub progresywna) . Leczenie raka rdzeniastego tarczycy może również opierać się na stosowaniu chemioterapii opartej na dakarbazynie oraz innych inhibitorach kinaz. W leczeniu raka rdzeniastego tarczycy stosuje się również zabiegi operacyjne, ablacje, embolizację i teleradioterapię.
[75], [76]		<i>American Thyroid Association (ATA)</i>	2009	Wytyczne podkreślają znaczenie zabiegu chirurgicznego w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. Informują również o możliwościach leczenia raka rdzeniastego tarczycy z wykorzystaniem chemioterapii, która nie powinna stanowić pierwszej linii leczenia. Wytyczne dodatkowo wspominają o możliwości zastosowania radioaktywnych cząsteczek w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy, jednak to leczenie powinno być stosowane w ramach dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.
[30]		<i>The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)</i>	2010	Wytyczne podkreślają, że obecnym standardem leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest wykonywanie zabiegu chirurgicznego oraz stosowanie chemo- i radioterapii. W wytycznych nie odniesiono się do konkretnych substancji czynnych.
[38]	Kanada	<i>Alberta Health Services (AHS)</i>	2012	Zalecenia rekomendują stosowanie wandetanibu w leczeniu objawowego lub postępującego raka rdzeniastego tarczycy, który jest nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy.
[37]	Europa	<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	2012	Wytyczne podkreślają, że podstawową metodą leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest zabieg chirurgiczny. U osób z nieuleczalnym rakiem rdzeniastym tarczycy należy stosować wandetanib (lek zatwierdzony w tym wskazaniu przez FDA oraz EMA).
[40]		<i>European Thyroid Association (ETA)</i>	2012	Odnalezione wytyczne nie poruszają kwestii leczenia farmakologicznego raka rdzeniastego tarczycy. Autorzy wytycznych podkreślają, że standardem leczenia w tym wskazaniu jest leczenie operacyjne.

Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy standardem jest wykonanie zabiegu chirurgicznego polegającego na całkowitym lub częściowym usunięciu tarczycy. Dodatkowo, stosowana jest chemio i radioterapia. U chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy zalecane jest stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, do których należą kabozantynib [24], [26], [27] i wandetanib [24], [26], [27], [37], [38], [74].

Warto mieć na uwadze, że produkt leczniczy Cometriq® (kabozantynib) został niedawno dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (grudzień 2013) [84] oraz Stanów Zjednoczonych (listopad 2012) [25]. W związku z powyższym, jego brak w przeanalizowanych powyżej wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w latach wcześniejszych (do końca 2012 roku), można uznać za uzasadniony.

Na stronach Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) [12], Polskiej Unii Onkologii (PUO) [13], Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych [15], Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [16], *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) [18], *National Institute for Health and Research* (NIHR) [19], *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [22], *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [29], *Cancer Care Ontario* (CCO) [31], *Clinical Oncological Society of Australia* (COSA) [32], *Royal Australian College of General Practitioners* (RACGP) [33], *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) [34], *World Health Organization* (WHO) [35], *National Organization for Rare Disorders* (NORD) [36], *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [39] oraz w bazie TRIP [42] nie zidentyfikowano wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego schorzenia (rak rdzeniasty tarczycy).

6. RAK RDZENIASTY TARCZYCY JAKO CHOROBA ULTRARZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy w Polsce (rozdział 3.1. niniejszego opracowania), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkowych.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [1], [5]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkowej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkowej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku

w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że choroba ultrazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób [6].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [5], [6]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi kilkadziesiąt tysięcy pacjentów [7]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [8].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [1], [5], [9].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *Orphan Drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [5].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products; COMP*) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [1].

Kabozantynib w lutym 2009 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy [85].

7. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencją wnioskowaną stanowi podanie kabozantynibu w formie kapsułek twardych (produkt leczniczy Cometriq®). Warto zaznaczyć, że produkt leczniczy Cometriq® w dniu 29 listopada 2012 roku został dopuszczony do obrotu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration, FDA*) na terenie Stanów Zjednoczonych [25], a w dniu 19 grudnia 2013 roku został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję ds. Leków na terenie Europy (ang. *European Medicines Agency, EMA*) [84], w analizowanym wskazaniu.

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

8. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – kabozantynib (produkt leczniczy Cometriq®, kapsułki twarde), stosowanej u dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [10] oraz z propozycją programu lekowego [51]), brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), populację docelową zgodną z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania analizowanej interwencji, przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

8.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności do rozważań w zakresie komparatorów dla kabozantynibu

(produkt leczniczy Cometriq®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej są stosowane w analizowanym wskazaniu. Na podstawie analizy danych z wytycznych praktyki klinicznej wynika, że jedynym lekiem obok kabozantynibu, który jest rekomendowany do stosowania w analizowanym wskazaniu jest wandetanib (m.in. produkt leczniczy Caprelsa®) [24], [26], [27], [37], [38], [74]. Należy również podkreślić, że oprócz kabozantynibu, wandetanib jest jak do tej pory (maj 2015 roku) jedynym zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu lekiem dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej [43] oraz Stanów Zjednoczonych [44].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku ocenianą technologię wnioskowaną należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. W chwili obecnej (maj 2015 roku), zarówno kabozantynib, jak i wandetanib, nie są refundowane w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [1].

Warto również zwrócić uwagę, że w wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono informację, że w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy można stosować chemioterapię opartą na: sorafenibie i sunitynibie (wytyczne *American Cancer Society*) [24].

Mając jednak na uwadze polskie warunki, powyższe leki nie będą odpowiednimi komparatorami dla analizowanej interwencji ze względu na:

- brak zarejestrowanych wskazań do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy wyżej wymienionych substancji [28], [86], [sorafenib wskazany jest do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym] [28],
- fakt, że powyższe preparaty zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 roku nie są finansowane w ramach leczenia raka rdzeniastego tarczycy [1].

- fakt, że powyższe leki są rozpatrywane jako jedna z potencjalnych opcji terapeutycznych tylko w jednych zidentyfikowanych wytycznych (ang. *American Cancer Society*) [24].

Warto także wspomnieć o tym, że oprócz leczenia farmakologicznego z zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu u chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy zalecaną metodą leczenia wskazywaną w wytycznych praktyki klinicznej jest leczenie operacyjne [17], [21], [23], [26], [27], [30], [37], [40], [74], [75]. Technika ta nie może jednak w opinii Autorów niniejszego opracowania stanowić odpowiedniego komparatora dla kabozantynibu, ponieważ zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ma on być stosowany u chorych, u których występuje nieoperacyjny rak rdzeniasty tarczycy.

Ponadto uznano, że zasadny jest również wybór placebo jako komparatora do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną.

8.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Mając na uwadze aspekty przedstawione powyżej należy stwierdzić, że **najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z analizowaną interwencją wnioskowaną** w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy **będzie zastosowanie wandetanibu** (produkt leczniczy Caprelsa®). Lek ten zalecany jest do stosowania w analizowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej [24], [26], [27], [37], [38], [74]. Wandetanib, podobnie jak kabozantynib, należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i jest stosowany w formie doustnej (tak samo jak analizowana interwencja). Zasadność finansowania wandetanibu, jak i analizowanej interwencji, ze środków publicznych w Polsce nie była do tej pory oceniana. Proponowany komparator będzie stanowił nierefundowaną technologię opcjonalną (na chwilę obecną zarówno wandetanib, jak i kabozantynib nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce [1]).

Autorzy niniejszego opracowania uznali również za zasadne wybór placebo jako komparatora do porównania z kabozantynibem w analizowanym wskazaniu. Porównanie stosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z podaniem placebo, pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej innowacyjnej terapii. Należy mieć na uwadze, że rekomendacje dotyczące przeprowadzania badań z randomizacją w raku rdzeniastym tarczycy dla badanych leków zalecają ich porównania właśnie z placebo lub samym leczeniem objawowym (ang. *supportive care*) [87].

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego analizowanej interwencji wnioskowanej (kabozantynib) z wybranym aktywnym komparatorem (wandetanib) przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie, a w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (kabozantynib), a wybranym komparatorem (wandetanib), przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranego komparatora, zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby, rozumianego w tym przypadku jako podanie placebo.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z kabozantynibem w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy) uznano wandetanib oraz placebo.

9. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź na leczenie dotycząca zmian objętości raka rdzeniastego tarczycy (w tym również całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby),
 - czas do wystąpienia progresji choroby,
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby,
 - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
 - rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu progresji choroby,
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,
 - ryzyko zgonu,
 - czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu),
 - czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia,
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:

- o poszczególnych działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
- o poszczególnych działań niepożądanych - bez względu na stopień nasilenia, w 3. lub 4. stopniu nasilenia,
- o działań niepożądanych związanych/ podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem (w tym działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
- o rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- o poszczególnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
- o zgonu z powodu działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem),
- o działań niepożądanych prowadzących do konieczności czasowego przerwania leczenia lub redukcji dawki,
- o konieczności modyfikacji dawki leku, przerwania leczenia lub zastosowania dodatkowej terapii w związku z wystąpieniem działań niepożądanych,
- o konieczności hospitalizacji z powodu określonych działań niepożądanych.

10. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z POSTĘPUJĄCYM, NIEOPERACYJNYM, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM RDZENIASTYM TARCZYCY

10.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatora³ (interwencji alternatywnej stosowanej w analizowanym wskazaniu) w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

³ Jako komparatory do porównania z interwencją wnioskowaną (kabozantynib) wybrano: placebo oraz wandetanib, jednak przy analizie rekomendacji finansowych poszukiwano informacji w tym zakresie tylko dla substancji czynnych (wandetanib).

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Kabozantynib (produkt leczniczy Cometriq®) [interwencja wnioskowana]	Brak stanowiska [3].	Brak stanowiska [3].	Brak opinii [3].
Wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®) [komparator]	Brak stanowiska [3].	Brak stanowiska [3].	Brak opinii [3].

10.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (kabozantynib, kapsułki twarde) oraz komparatora (wandetanib, tabletki) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Decyzje światowych agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Brak rekomendacji [56].	
	Komparator	wandetanib (tabletki)		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Brak rekomendacji [45].	
	Komparator	wandetanib (tabletki)		
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Brak rekomendacji [48].	
	Komparator	wandetanib (tabletki)		
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie kabozantynibu do obrotu nie przedstawił wystarczających analiz ekonomicznych, a ponadto	2015

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do uzyskiwanych z terapii korzyści nie jest wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC [47].	
	Komparator	vandetanib (tabletki)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie vandetanibu do obrotu nie przedłożył prośby o wydanie rekomendacji w analizowanym wskazaniu [46].	2012
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Rekomendacja pozytywna. <i>Komentarz:</i> wobec pacjentów, u których status mutacji RET jest negatywny lub nieznany, możliwa mniejsza skuteczność leczenia powinna być brana pod uwagę podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii [49].	2014
	Komparator	vandetanib (tabletki)	Negatywna rekomendacja. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® w analizowanym wskazaniu z powodu braku udowodnionej efektywności kosztowej [50].	2014
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Rekomendacja pozytywna. <i>Komentarz:</i> Lek umieszczony na liście leków refundowanych przez instytucję narodowych ubezpieczeń zdrowotnych we Francji. Poziom refundacji: 100% [52].	2014
	Komparator	vandetanib (tabletki)	Rekomendacja (warunkowa) pozytywna. <i>Komentarz:</i> Lek warunkowo dopuszczony do obrotu z powodu oczekiwania na dodatkowe dowody dotyczące jego zastosowania w analizowanym wskazaniu. Lek umieszczony na liście leków refundowanych przez instytucję narodowych ubezpieczeń zdrowotnych we Francji. Poziom refundacji: 100% [55].	2012
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Brak rekomendacji [53].	-
	Komparator	vandetanib (tabletki)		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	cabozantinib (kapsułki twarde)	Brak rekomendacji [54].	
	Komparator	vandetanib (tabletki)		

11. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

11.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

Obecnie produkt leczniczy Cometriq® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z jego stosowaniem.

Nie odnaleziono żadnych informacji odnośnie aktualnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (pacjenci dorośli z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy).

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Cometriq® we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, uznano wprowadzenie programu lekowego. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [88] produkt Cometriq® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [88] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([89] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [89] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Koszt terapii preparatem Cometriq® w leczeniu chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy jest porównywalny do innych leków onkologicznych obecnych w programach lekowych (por. rozdział 11.2.).

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i

zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Za finansowaniem produktu leczniczego Cometriq® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- konieczność szczegółowej diagnostyki,
- zastosowanie produktu leczniczego Cometriq® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Tym samym proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)”.

Założono, że produkt leczniczy Cometriq® w programie lekowym „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)” będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej. Uwzględniając zapisy ustawy [88], jest to jedyna możliwa forma finansowania produktu ze środków publicznych. Zgodnie z ustawą [88], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. W chwili obecnej żaden preparat kabozantynibu nie jest refundowany ze środków publicznych [4]. Co więcej, nie jest również refundowana żadna substancja o podobnym działaniu terapeutycznym, zbliżonym mechanizmie działania, mająca te same wskazania lub przeznaczenia oraz podobną skuteczność co kabozantynib.

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [88] produkt Cometriq® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

11.2. ASPEKTY KOSZTOWE

Z perspektywy płatnika publicznego do kosztów jednostkowych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego należy zaliczyć:

- koszt stosowania substancji czynnej (zdefiniowany w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych, przy uwzględnieniu maksymalnych cen i limitów finansowania określonych w Wykazie leków refundowanych w programie lekowym),
- koszt diagnostyki w programie lekowym (zdefiniowany w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) oraz
- koszt podania substancji czynnych (świadczenia pobytowe lub porady w trybie ambulatoryjnym definiowane w ramach Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe).

Koszt diagnostyki oraz koszt podania zostały szczegółowo omówione na etapie Analizy ekonomicznej dla produktu Cometriq®.

11.2.1. CENA PRODUKTU LECZNICZEGO COMETRIQ® - FINANSOWANIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w ramach programu lekowego.

Sugerowana cena zbytu netto produktu leczniczego Cometriq®, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając powyższe na uwadze, należy uznać, że przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji produktu leczniczego Cometriq® (program lekowy, brak marży detalicznej, obecność wyłącznie względnej marży hurtowej), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy także dodać, że zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [88] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie.

Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Cometriq® będzie więc równa wysokości limitu finansowania (jedyne leki w [REDACTED] [REDACTED])

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe kalkulacje ceny hurtowej produktu leczniczego Cometriq® oraz kosztu stosowania dla płatnika publicznego.

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 17. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Cometriq® (stosowanego w ramach programu lekowego).

Składowa ceny			Komentarz
Cena zbytu netto (cena ex-factory)			
Podatek VAT			
Urzędowa cena zbytu (cena producenta brutto)			
Marża hurtowa liczona od urzędowej ceny zbytu			
Cena hurtowa brutto			
Wysokość limitu finansowania = maksymalny koszt dla płatnika publicznego			

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Cometriq® (opakowanie na 28 dni terapii) stosowanego w ramach programu lekowego i tym samym koszt 28-dniowej terapii produktem leczniczym Cometriq®

Warto także wspomnieć, że przedstawiony w powyższej tabeli koszt stosowania produktu leczniczego Cometriq® (opakowanie na 28 dni terapii) dla płatnika publicznego ma charakter maksymalny. Zarówno Podmiot odpowiedzialny może sprzedać lek po niższej cenie zbytu netto, jak i hurtownia może naliczyć niższą marżę hurtową; świadczeniodawca może również zakupić produkt bezpośrednio od producenta. W takiej sytuacji, zgodnie z zarządzeniem [91], kosztem dla płatnika publicznego może być koszt za produkt leczniczy Cometriq® określony na podstawie faktury zakupowej (koszt zakupu leku przez świadczeniodawcę realizującego program lekowy).

11.2.2. ZUŻYCIE PRODUKTU COMETRIQ®

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)”, zalecana dawka dobową kabozantynibu wynosi 140 mg raz na dobę. Podanie leku obejmuje przyjmowanie kapsułek 80 mg + 3 x 20 mg na dobę. Dawkę dobową należy zredukować w przypadku pojawienia się toksyczności zgodnie ze schematem:

- pierwsza redukcja dawki do 100 mg na dobę,
- druga redukcja dawki do 60 mg na dobę.

Powyższe dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu leczniczego [10] oraz dawkowaniem uwzględnionym w badaniu rejestracyjnym [92]–[94].

Leczenie kabozantynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia (np. progresja choroby) lub wystąpienia toksyczności stopnia ≥ 3 . lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta mimo redukcji do minimalnej dawki 60 mg/d.

11.2.3. Wstępna ocena kosztu kabozantynibu w ramach programu lekowego

[REDACTED]

Zawartość sugerowanego opakowania (28 kapsułek 80 mg i 84 kapsułek 20 mg) pozwala dostosować zużycie tabletek do zalecanego przez lekarza dawkowania (por. rozdział 11.2.2.), tj.:

- 140 mg na dobę (kapsułka 80 mg + 3 kapsułki 20 mg lub 7 kapsułek 20 mg),
- 100 mg na dobę (kapsułka 80 mg + kapsułka 20 mg lub 5 kapsułek 20 mg).
- 60 mg na dobę (3 kapsułki 20 mg).

Ocena kosztu dziennej kuracji kabozantynibem w ramach ww. schematów dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że średnia względna intensywność dawki kabozantynibu (RDI) w całym okresie badania klinicznego EXAM wyniosła 63,03% [92] co oznacza, że średnie dzienne zużycie kabozantynibu w badaniu rejestracyjnym wyniosło 88,24 mg.

[REDACTED]

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf (maj 2015 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> maj 2015 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).
- [5] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce*. 2012; 03: 26–33.
- [6] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). www.mz.gov.pl/ (maj 2015 rok).
- [7] Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich ORPHAN. Debata Instytutu Praw Pacjenta na temat chorób rzadkich. *Biuletyn informacyjny*. 2010, <http://www.rzadkiechoroby.pl/> (maj 2015 rok).
- [8] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://archiwum.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-chorobyrzadkie.pdf> (maj 2015 rok).
- [9] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farmacja Polska*. 2009, 65(10): 15–18.
- [10] Charakterystyka produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib).
- [11] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C i wsp. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013: 1–10.
- [12] PTO, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, <http://www.pto.med.pl/> (maj 2015 rok).
- [13] PUO, Polska Unia Onkologii, <http://www.puo.pl/> (maj 2015 rok).
- [14] Shuman AG, Shaha AR, Tuttle RM i wsp. Medullary Thyroid Carcinoma: Ethical Issues for the Surgeon. *Annals of Surgical Oncology*. 2012. 19: 2102–2107.
- [15] Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych, <http://www.guzyneuroendokrynne-psgn.pl/> (maj 2015 rok).
- [16] Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, <http://www.ptendo.org.pl/> (maj 2015 rok).
- [17] Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy — rekomendacje polskie. *Endokrynologia Polska* 2010; 61(5): 518–568.
- [18] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (maj 2015 rok).
- [19] NIHR, National Institute for Health and Research, <http://www.nihr.ac.uk/Pages/default.aspx> (maj 2015 rok).
- [20] NCI, National Cancer Institute, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (maj 2015 rok).
- [21] Perros P, Colley S, Boelaert K i wsp. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer, third edition. *Clinical Endocrinology* 2014; 81 (Suppl.1): 1-122.
- [22] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html> (maj 2015 rok).
- [23] Trufero JM, Jaime Capdevilla J, Jesús Cruz J i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of thyroid cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2011. 13: 574–579.
- [24] ACS, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-treating-targeted-therapy> (maj 2015 rok).
- [25] FDA, Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm330213.htm> (maj 2015 rok).
- [26] NCCN, National Comprehensive Cancer Network Thyroid Carcinoma, Wersja 2.2013.

- [27] Herman K, Jarzab M, Fijołek-Warszewska A i wsp. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski M, Warzocha K. 2013: 399–400.
- [28] Charakterystyka produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib).
- [29] ASCO, American Society of Clinical Oncology, <http://www.asco.org/> (maj 2015 rok).
- [30] Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS i wsp. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas* 2010. 39(6): 775–783.
- [31] CCO, Cancer Care Ontario, <https://www.cancercare.on.ca/> (maj 2015 rok).
- [32] COSA, Clinical Oncological Society of Australia, <https://www.cosa.org.au/> (maj 2015 rok).
- [33] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, <http://www.racgp.org.au/> (maj 2015 rok).
- [34] NHMRC, National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/> (maj 2015 rok).
- [35] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (maj 2015 rok).
- [36] NORD, National Organization for Rare Disorders, <http://www.rarediseases.org/> (maj 2015 rok).
- [37] Pacini F, Castagna MG, Brilli L i wsp. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012. 23(7): 110–119.
- [38] AHS, Alberta Health Services. Targeted therapy for locally advanced unresectable for metastatic medullary thyroid carcinoma. Clinical practice guideline endo-002. Version 1. November 2012.
- [39] ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society http://www.enets.org/guidelines_consensus_conferences.html (maj 2015 rok).
- [40] Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H i wsp. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2012;1: 5–14.
- [41] Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa® (vandetanib).
- [42] TRIP, <http://www.tripdatabase.com/> (maj 2015 rok).
- [43] EMA, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=W0C0b01ac058001d124 (maj 2015 rok).
- [44] FDA, Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/ucm276413.htm> (maj 2015 rok).
- [45] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/en> (maj 2015 rok).
- [46] SMC, Scottish Medicines Consortium. Statement of advice. Vandetanib (Caprelsa®) 100 mg / 300 mg film coated tablets. No. 797/12. 04 Maj 2012.
- [47] SMC, Scottish Medicines Consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>. Cabozantinib 20 mg and 80 mg hard capsules (Cometriq®). SMC No. (1022/15).
- [48] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (maj 2015 rok).
- [49] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/>. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4014-December 2014. Cabozantinib (Cometriq®) 20 mg and 80 mg hard capsules.
- [50] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/427> (maj 2015 rok).
- [51] Propozycja programu lekowego „Leczenia raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq®)”. 2014.
- [52] HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr/>. Commission de la Transparence. Avis. Cometriq. 3 décembre 2014.
- [53] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen <https://www.iqwig.de/> (maj 2015 rok).
- [54] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care <http://www.sbu.se/> (maj 2015 rok).
- [55] HAS, Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. Caprelsa. 20 June 2012.
- [56] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au> (maj 2015 rok).

- [57] Gryczyńska M. Rak tarczycy – najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych Rekomendacji Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2007. 3–17.
- [58] Krysiak R, Marek B, Okopień B. Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska* 2008. 59(5): 446–455.
- [59] Lerch C, Richter B. Pharmacotherapy Options for Advanced Thyroid Cancer. *Drugs* 2012. 72(1): 67–85.
- [60] Jarzab B, Gembicki M, Herman K i wsp. Rak tarczycy. W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych/pod red. Macieja Krzakowskiego. 2003: 71–86.
- [61] Pacini F, Castagn MG, Cipri C i wsp. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010. 475–485.
- [62] Komorowski AL., Barczyński M, Wysocki W. Rak tarczycy. Nowa klasyfikacja TNM z 2010 roku. *Medycyna Praktyczna*. 2012.
- [63] Czetwertyńska M, Kozłowicz-Gudzińska I, Stachlewska-Nasfeter E i wsp. Clinical and genetic profile of patients with medullary thyroid cancer treated in the Cancer Centre. Institute of Oncology in Warsaw. *Endokrynologia Polska*. 2006. 57(4): 415–419.
- [64] Herman K, Jarzab M red. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. 2011.
- [65] Jarzab B, Włoch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2008. 472-481, <http://www.czytelniamedyczna.pl/3005,genetyka-kliniczna-raka-rdzeniastego-tarczycy.html> (maj 2015 rok).
- [66] Veelen W, de Groot JWB, Acton DS i wsp. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *Journal of Internal Medicine*. 2009. 266: 126–140.
- [67] Zemła B, Kołosa Z. Rak tarczycy w populacji śląskich kobiet. *Medycyna Środowiskowa*. 2011. 14(2): 39–44.
- [68] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/> (maj 2015 rok).
- [69] Kosary CL. Cancer of the Thyroid, Rozdział 26. National Cancer Institute, SEER Survival Monograph. 217–226.
- [70] Szczeklik A red. Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2010; *Medycyna Praktyczna* 2010. 1138–1140. [dostęp do wersji drukowanej].
- [71] Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006. Chapter 12.
- [72] NHSC, National Horizon Scanning Centre. Cabozantinib for medullary thyroid cancer. National Horizon Scanning Centre. 2012.
- [73] Gryczyńska M. Obraz kliniczny i diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy oraz zespół MEN 2A i MEN 2B. *Współczesna Onkologia*. 2005. 9(4): 157–160.
- [74] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page7> (maj 2015 rok).
- [75] American Thyroid Association, <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=15607#Section420> (maj 2015 rok).
- [76] American Thyroid Association (ATA), Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR i wsp. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167–214.
- [77] Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine 24th edition. Elsevier. 2012. 1–2569.
- [78] Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice*. 2013. 10.
- [79] Thornton K, Kim G, Maher E i wsp. Vandetanib for the Treatment of Symptomatic or Progressive Medullary Thyroid Cancer in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Disease: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clinical Cancer Research*. 2012. 18: 3722–3730.
- [80] Schlumberger M, Massicotte MH, Nascimento CL i wsp. Kinase inhibitors for advanced medullary thyroid carcinoma. *Clinics*. 2012. 67(1): 125–129.
- [81] Krysiak R, Okopień B. Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2012. 32: 190–263.
- [82] Jarzab B, Włoch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. 2011. 1–21.
- [83] Barczyński M. Komentarz, <http://www.mp.pl/artykuly/59843.html> (maj 2015 rok).

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [84] EMA, European Medicines Agency / CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation). Cometriq® (cabozantinib). 19 December 2013.
- [85] EMA, European Medicines Agency/ COMP, Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Cometriq® (cabozantinib). 19 September 2011.
- [86] Charakterystyka produktu leczniczego Sutent® (sunitynib).
- [87] An international, randomized, double blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Raport z badania dostarczony przez Zamawiającego.
- [88] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696., z późn. zm.
- [89] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135.
- [90] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [91] Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [92] Clinical study report XL184-301 an international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of XL184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. *Data on file.*
- [93] Raport EMEA/H/C/2640/0001. Cabozantinib, 20 and 80 mg Capsules. Clinical Overview. *Data on file.*
- [94] Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* Vol 31, number 29, 2013.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja WHO stosowana w rozpoznaniu raka tarczycy [60].	13
Tabela 2. Zasady postępowania u członków rodziny chorego na dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy [82].	17
Tabela 3. Rak rdzeniasty tarczycy – obraz kliniczny [73].	19
Tabela 4. Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN) typu 2 i związane z nimi syndromy [77].	19
Tabela 5. Klasyfikacja raka tarczycy według zaawansowania klinicznego TNM (klasyfikacja opracowana przez AJCC w 2010 roku, wersja 7) [26], [62].	21
Tabela 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka rdzeniastego tarczycy (wszystkie grupy wiekowe) według klasyfikacji TNM opracowanej przez AJCC w 2010 roku, wersja 7 [26], [62].	21
Tabela 7. Zachorowalność oraz umieralność na nowotwory tarczycy w Polsce w latach 2006-2010 w populacji mężczyzn i kobiet [68].	24
Tabela 8. Częstość występowania raka tarczycy według rasy/pochodzenia etnicznego, na podstawie danych SEER [20].	27
Tabela 9. Śmiertelność z powodu raka tarczycy według rasy/pochodzenia etnicznego, na podstawie danych SEER [20].	27
Tabela 10. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy w Stanach Zjednoczonych z podziałem na wiek i płeć według danych <i>National Cancer Institute</i> [69].	28
Tabela 11. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy oraz wskaźnik 5-letnich przeżyć (%) z podziałem na stadium zaawansowania choroby w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2001, na podstawie danych <i>National Cancer Institute</i> [69].	28
Tabela 12. Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy oraz 1, 2, 3, 5, 8, 10-letnie wskaźniki przeżycia z podziałem na stadium zaawansowania choroby w Stanach Zjednoczonych w latach 1998-2001 [69].	28
Tabela 13. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania raka tarczycy oraz względne 5-letnie przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w latach 2003–2009 [20].	29
Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).	34
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).	43
Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (maj 2015 rok).	43
Tabela 17. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Cometriq® (stosowanego w ramach programu lekowego).	49
Tabela 18. Ocena kosztu 1 dnia terapii kabozantynibem.	50
Tabela 19. Charakterystyki Produktów Leczniczych: kabozantynib (produkt leczniczy Cometriq®), wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®).	57

Spis wykresów

Wykres 1. Częstość występowania (mln/rok) raka rdzeniastego tarczycy w Stanach Zjednoczonych w latach 1975-2000 z podziałem na wiek w jakim zdiagnozowano chorobę [71].	29
---	----

14. ANEKS

14.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej oraz wybranego komparatora (nierefundowanej technologii opcjonalnej) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Tabela 19. Charakterystyki Produktów Leczniczych: kabozantynib (produkt leczniczy Cometriq®), wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Kabozantynib (Cometriq®) [10] Interwencja wnioskowana	Wandetanib (Caprelsa®) [41] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej/brak.	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy białkowej, leki przeciwnowotworowe/L01XE12.
Mechanizm działania	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3).	Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 2 (VEGFR-2), receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i kinaz tyrozynowych RET. Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3 czynnika wzrostu śródbłonna.
Wskazania do stosowania	W leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W przypadku pacjentów, u których status mutacji <i>RET</i> pozostaje nieznanym lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszych korzyści.	W leczeniu postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. U pacjentów, u których nie wykryto mutacji <i>RET</i> lub uzyskano wynik negatywny, jest możliwe uzyskanie mniejszej skuteczności leku i należy to rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta.
Populacja	Dorośli.	U pacjentów, u których nie wykryto mutacji <i>RET</i> lub uzyskano wynik negatywny, jest możliwe uzyskanie mniejszej skuteczności leku i należy to rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu u dzieci nie zostały określone. Z tego względu wandetanib nie jest wskazany do stosowania u

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Kabozantynib (Cometriq®) [10] Interwencja wnioskowana	Wandetanib (Caprelsa®) [41] Komparator
		dzieci i młodzieży.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka leku wynosi 140 mg raz na dobę.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> Nie zaleca się korekty dawki u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u takich pacjentów, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.</p> <p><u>Zaburzenia czynności serca:</u> Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku poniżej 18 roku lat, nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia:</u> W przypadku wystąpienia działań niepożądanych może być konieczne czasowe przerwanie i/lub redukcja dawki leku. Zmniejszenie dawki leku: dzienna dawka leku wynosząca 140 mg może być zmniejszona do 100 mg, a następnie 60 mg. Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta. Przerwanie dawkowania jest zalecane w przypadku toksyczności 3. lub wyższej wg. Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta.</p> <p><u>Sposób podania:</u> Kapsułki należy połykać w całości, nie otwierając ich. Nie należy spożywać posiłków co najmniej 2 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu leku.</p> <p><u>Dawka pominięta:</u> Jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12</p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka to jedna tabletkę 300 mg raz na dobę.</p> <p><u>Zmniejszenie dawki:</u> Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest wnikliwa ocena odstępu QTc w zapisie EKG. W przypadku zdarzenia 3 stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE) lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QT (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie wandetanibu, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1 w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce. Jeżeli to konieczne, dobową dawkę 300 mg może zostać zmniejszona do 200 mg (2 tabletki po 100 mg) lub do 100 mg. Stan pacjenta musi być odpowiednio kontrolowany. Ze względu na 19-dniowy okres półtrwania leku, działania niepożądane, w tym wydłużony odstęp QTc, mogą nie ustępować w krótkim czasie.</p> <p><u>Sposób podania:</u> W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletkę zawierającą wandetanib można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę wrzucić do wody, nie kruszyć, mieszać do rozpuszczenia (około 10 minut) a uzyskaną mieszaninę natychmiast wypić. Jakiegokolwiek pozostałości w szklance należy wymieszać z połową szklanki wody i wypić. Płyn może być również podawany poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny. Lek Caprelsa® należy przyjmować raz na dobę w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.</p> <p><u>Dawka pominięta:</u> Jeśli dawka zostanie pominięta, należy ją przyjąć, kiedy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli do pory przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Wandetanib może być stosowany tak długo, jak u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy widoczne są korzyści z leczenia.</p>

Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Kabozantynib (Cometriq®) [10] Interwencja wnioskowana	Wandetanib (Caprelsa®) [41] Komparator
	godzin. <u>Okres leczenia:</u> Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg.	
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Doustna/ kapsułka twarda dostępna w dawkach: 20 mg, 80 mg.	Doustna/ tabletki dostępne w dawce 100 mg.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, - pacjenci z czasem trwania odstępu QTc przekraczającym 480 ms, - jednoczesne stosowanie wandetanibu z następującymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że również wydłużają odstęp QTc i (lub) indukują występowanie zespołu Torsades de pointes: arsenik, cyzapryd, dożylnie podawana erytromycyna, toremifen, mizolastyna, moksyflokscyna, leki przeciwarytmiczne klas IA oraz III, - karmienie piersią.
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib, tabletki) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).	<u>Ogólne podsumowanie działań niepożądanych:</u> Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zastosowaniu leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	TMC Pharma Services Ltd., Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate, Fleet Road, Hartley Wintney, Hampshire, RG27 8AS, UK.	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/890/001	EU/1/11/749/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	21 marca 2014 roku	17 lutego 2012 roku

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.