

# Cabometyx<sup>®</sup> (kabozantinib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Ipsen Poland.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	8
2.2 Etiologia i patogenezę .....	8
2.3 Klasyfikacja .....	9
2.4 Rozpoznanie .....	13
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	13
2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	14
2.7 Aktualne postępowanie medyczne .....	15
2.7.1 Leczenie operacyjne .....	15
2.7.2 Leczenie jodem promieniotwórczym i L-tyroksyną .....	15
2.7.3 Leczenie substytucyjne oraz supresyjne .....	15
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
<b>3 Schemat PICOS .....</b>	<b>26</b>
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej .....	26
3.2 Interwencja .....	27
3.2.1 Charakterystyka interwencji .....	28
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce .....	32
3.3 Komparator .....	57
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....	57
3.4 Efekty zdrowotne .....	58
3.5 Rodzaj i jakość dowodów .....	59
<b>4 Podsumowanie .....</b>	<b>60</b>
<b>5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych .....</b>	<b>61</b>
<b>6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w programie B.119 – na dzień 1 listopada 2022 r. ....</b>	<b>65</b>
<b>7 Aneks 3. Program lekowy .....</b>	<b>66</b>
Spis rysunków .....	71
Spis tabel .....	72
Bibliografia .....	74

# Wykaz skrótów i akronimów

AACE/ACE/AME	<i>American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna
BTA	<i>British Thyroid Association</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median duration of response</i> )
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid cancer</i> )
EMA	przez Europejską Agencję Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FTC	rak pęcherzykowy (ang. <i>follicular thyroid cancer</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
KRN	Krajowy Rejest Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PLN	polski złoty
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
PROs	samoocena wyników leczenia przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i> )
PTC	rak brodawkowy (ang. <i>papillary thyroid cancer</i> )
PTN	Polskie Towarzystwo Naukowe
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RR-DTC	zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (ang. <i>radioiodine resistant differentiated thyroid cancer</i> )
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> )
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>

TC	rak tarczycy (ang. <i>thyroid carcinoma</i> )
TNM	guz, węzeł chłonny, przerzuty (ang. <i>tumor, node, metastasis</i> )
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
TTR	czas do odpowiedzi (ang. <i>median time to response</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Rak tarczycy (TC) jest najczęściej występującym nowotworem układu dokrewnego. Zróżnicowany rak tarczycy (DTC) oporny na leczenie jodem radioaktywnym jest trudną do leczenia i zagrażającą życiu postacią raka tarczycy. Chociaż stanowi niewielką (<5%) podgrupę całkowitej populacji DTC, pacjenci ci są nieproporcjonalnie obciążeni.

Według danych KRN w 2019 roku w Polsce odnotowano 4248 nowych zachorowań (758 u mężczyzn i 3490 u kobiet) na raka tarczycy oraz 251 zgonów (odpowiednio 70 i 181) spowodowanych TC. Kobiety chorują 3-5 razy częściej niż mężczyźni. Najwięcej zachorowań obserwuje się między 40. a 50. rokiem życia. Wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia kabozantynibem oszacowano na [REDACTED].

Obecnie dorośli pacjenci z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym w Polsce leczeni są w ramach programu lekowego B.119, pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)”. W ramach wspomnianego programu stosowany jest sorafenib.

Najnowsze z odnalezionych wytycznych klinicznych (*European Society for Medical Oncology* oraz *National Comprehensive Cancer Network*) wskazują na stosowanie kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym DTC opornym na leczenie RET, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatinibem/sorafenibem). Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden preparat w II linii leczenia pacjentów z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Tym samym oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym, uznano, że właściwym komparatorem dla kabozantynibu będzie placebo.

Aktualnie kabozantynib w Polsce refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia kabozantynibem;
- (C) komparator, jaki jest placebo;
- (O) efekty zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilna postać choroby, postępująca postać choroby), czas do odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie;
  - z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- (S) typ badań, tj.
  - w zakresie analizy skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,

- w zakresie analizy skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
- w zakresie analizy bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania kabozantynibu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego [AOTMiT 2016]:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

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



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Tarczycza jest gruczołem wydzielania wewnętrznego (czyli produkującym hormony) zlokalizowanym na szyi, w pobliżu jej podstawy, powyżej obojczyka. W obrębie tarczycy często dochodzi do powstania zmian guzkowych, które są częste, można je znaleźć nawet u połowy populacji. Na szczęście większość tych guzków ma charakter łagodny, a zaledwie 1-2% z nich ma charakter złośliwy [KRN\_tarczycza].

Tarczycza zbudowana jest głównie z 2 typów komórek, w związku z tym rak tarczycy (TC, ang. *thyroid carcinoma*; ICD-10: C73) to nowotwór złośliwy mogący pochodzić z [Jarzab 2021, Wysocki 2017]:

- komórek pęcherzykowych tarczycy, w obrębie tej grupy można wyróżnić:
  - raki zróżnicowane (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*) stanowiące ponad 85% przypadków;
    - rak brodawkowaty (PTC, ang. *papillary thyroid cancer*) - większość przypadków,
    - rak pęcherzykowy (FTC, ang. *follicular thyroid cancer*);
  - rak brodawkowaty niskozróżnicowany;
  - rak niezróżnicowany (anaplastyczny) stanowiący około 2-5%;
- lub tzw. komórek C (okołopęcherzykowych) - raka rdzeniasty, którego charakterystyczną cechą jest zdolność do uwalniania kalcytoniny.

W tarczycy może także występować, chociaż jest to bardzo rzadkie, pierwotny chłoniak tarczycy (najczęściej typu MALT).

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

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Czynniki sprzyjające zachorowaniu na raka tarczycy można podzielić na trzy główne grupy [Wysocki 2017, Jarzab 2021]:

- mała dostępność jodu w środowisku – ma on istotny udział w rozwoju raków zróżnicowanych, zwłaszcza w przypadku raka pęcherzykowego;
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące – bardzo ważny czynnik ryzyka raka tarczycy, zwłaszcza przebycie radioterapii w wieku dziecięcym;
- czynnik genetyczny – dotyczy głównie raka rdzeniastego. Szacuje się, że około 25% przypadków raka rdzeniastego to nowotwory dziedziczne, spowodowane aktywującą mutacją zarodkową genu RET. U chorych z mutacją w obrębie genu RET często występują zespoły wielonowotworowe, takie jak zespół MEN2A (obejmujący zachorowanie na raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego, hiperplazję przytarczyc) oraz zespół MEN2B (w którym występuje rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, mnogie nerwiaki).

## 2.3 Klasyfikacja

W przypadkach raka tarczycy stosowana jest klasyczna klasyfikacja zaawansowania nowotworów TNM [KRN\_tarczycza], gdzie:

- T (ang. *Tumor* czyli guz) określa zaawansowanie guza pierwotnego,
- N (ang. *Node* czyli węzeł chłonny) określa obecność i rozległość przerzutów węzłowych,
- M (ang. *Metastasis* czyli przerzuty). określa obecność przerzutów odległych.

Obowiązująca wersja klasyfikacji TNM została przedstawiona w poniższej tabeli [PTN 2018].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 (VIII edycja).

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha T – guz pierwotny</b>	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz średnicy do 2 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T1a	Guz średnicy ≤ 1 cm, ograniczony do tarczycy
T1b	Guz średnicy > 1 cm, do ≤ 2cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T2	Guz o średnicy > 2 cm, do ≤ 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy lub guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T3a	Guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze, ograniczony do tarczycy
T3b	Guz każdej wielkości z obecnością nacieku pozatarczycowego ograniczonego do mięśni szkieletowych (mięśnia mostkowo-gnykowego, mostkowo-tarczowego lub łopatkowo-gnykowego)
T4	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny, powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
T4a	Guz każdej wielkości naciekający podskórną tkankę tłuszczową, krtań, tchawicę, przełyk lub nerw krtaniowy wsteczny

Cecha	Charakterystyka
T4b	Guz każdej wielkości naciekający powięź przedkręgową, naczynia śródpiersia lub zamykający tętnice szyjne
Uwaga cecha T dotyczy wszystkich pierwotnych raków tarczycy, w tym niezróżnicowanego (anaplastycznego) raka tarczycy	
<b>Cecha N – regionalne węzły chłonne</b>	
Nx	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w węzłach chłonnych grupy VI (przedtchawicze, okototchawicze, przedkrtańniowe) lub do węzłów górnego śródpiersia
N1b	Przerzuty w innych węzłach chłonnych szyjnych bocznych jednostronnie, obustronnie, po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego (grupa I, II, III, IV lub V) lub w węzłach chłonnych zagardłowych
<b>Cecha M – Przerzuty odległe</b>	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

AJCC – American Joint Committee on Cancer, TNM – tumour, node and metastasis, UICC – Union for International Cancer Control.

Źródło: PTN 2018

Zdefiniowanie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określonego liczbami rzymskimi od I (stadium początkowe) do IV (stadium zaawansowane) (por. Tab. 2) [PTN 2018].

**Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego.**

Stopień	T	N	M
<b>Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek &lt; 55. roku życia</b>			
Stopień I	Każde T	Każde N	M0
Stopień II	Każde T	Każde N	M1
<b>Rak brodawkowaty, pęcherzykowy, oksyfilny i niskozróżnicowany; wiek ≥ 55. roku życia</b>			
Stopień I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stopień II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stopień III	T4a	Każde N	M0
Stopień IVa	T4b	Każde N	M0
Stopień IVb	Każde T	Każde N	M1

AJCC – American Joint Committee on Cancer, M – metastasis, N – node, T – tumour, UICC – Union for International Cancer Control.

Źródło: PTN 2018

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) w 2017 roku opublikowała najnowszą wersję klasyfikacji guzów tarczycy, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Klasyfikacja WHO guzów tarczycy.

<b>Gruzołak pęcherzykowy</b>	8330/0
<b>Szklwiejący guz bełczkowy</b>	8336/1
<b>Inne otorebkowe guzy tarczycy o budowie pęcherzykowejj</b> Guz pęcherzykowy o niepewnym potencjale złośliwości Dobrze zróżnicowany guz o niepewnym potencjale złośliwości Nieinwazyjny nowotwór pęcherzykowy tarczycy o jądrach komórkowych przypominających raka brodawkowego	8335/1 8348/1 8349/1
<b>Rak brodawkowy tarczycy (RBT)</b> Rak brodawkowy Postać pęcherzykowa RBT Postać otorebkowana RBT Mikrorak brodawkowy Postać kolumnowokomórkowa RBT Postać oksyfilna RBT	8260/3 8340/3 8343/3 8341/3 8344/3 8342/3
<b>Rak pęcherzykowy tarczycy</b> Rak pęcherzykowy z minimalną inwazją Rak pęcherzykowy otorebkowany z angioinwazją Rak pęcherzykowy szeroko naciekający	<b>8330/3</b> 8335/3 8339/3 8330/3
<b>Guzy z komórek Hurthla (oksyfilnych)</b> Gruzołak z komórek Hurthla Rak z komórek Hurthla	8290/0 8290/3
<b>Rak niskozróżnicowany tarczycy</b>	<b>8337/3</b>
<b>Rak anaplastyczny tarczycy</b>	<b>8020/3</b>
<b>Rak płaskonabłonkowy</b>	<b>8070/3</b>
<b>Rak rdzeniasty tarczycy</b>	<b>8345/3</b>
<b>Mieszany rak rdzeniasty i z komórek pęcherzykowych</b>	<b>8346/3</b>
<b>Rak śluzowo-płaskonabłonkowy</b>	<b>8430/3</b>
<b>Rak śluzowo-płaskonabłonkowy włókniący z eozynofilią</b>	<b>8430/3</b>
<b>Rak śluzowy</b>	<b>8480/3</b>
<b>Grasiczak ektopiczny</b>	<b>8580/3</b>
<b>Guz wrzecionowatokomórkowy z grasiczopodobnym różnicowaniem</b>	<b>8588/3</b>
<b>Wewnątrztrzczycowy rak grasicy</b>	<b>8589/3</b>
<b>Przyzwojak i guzy mezenchymalne/podścieliskowe</b> Przyzwojak Nowotwory osłonek nerwów obwodowych – nerwiak osłonkowy – złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych Łagodne nowotwory naczyń – naczyniak – naczyniak jamisty – naczyniak chłonny Naczyniakomięsak Nowotwory mięśni gładkich – mięśniak gładkokomórkowy –mięśniakomięsak gładkokomórkowy Odosobniony guz włóknisty <b>Nowotwory układu chłonnego</b> Langerhans cell histiocytosis	8693/3 9560/0 9540/3 9120/0 9121/0 9170/0 9120/3 8890/0 8890/3 8815/1 9751/3

Choroba Rosai-Dortman Follicular dendritic cell sarcoma Pierwotny chłoniak tarczycy	9758/3
<b>Nowotwory zarodkowe</b> Łagodny potworniak Niedojrzały potworniak Złośliwy potworniak <b>Nowotwory przerzutowe</b>	9080/0 9080/1 9080/3

Źródło: PTN 2018, WHO 2017

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację *American Thyroid Association* (ATA) z 2015 roku raka zróżnicowanego tarczycy (brodawkowego lub pęcherzykowego) opartą na ryzyku nawrotu.

**Tab. 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowego lub pęcherzykowego tarczycy wg ATA 2015.**

<b>Rak niskiego ryzyka</b>	<p>Rak brodawkowy ze wszystkimi cechami wymienionymi poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nieobecne przerzuty regionalne i odległe</li> <li>– W ocenie makroskopowej guz wycięty w całości</li> <li>– Nieobecny naciek pozatarczycowy</li> <li>– Rak nie posiada agresywnego typu histologicznego (np. wysokokomórkowy, kolumnowo komórkowy, z komórek hufnalowych)</li> <li>– Nieobecne gromadzenie <sup>131</sup>I poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu – o ile zostało ono zastosowane</li> <li>– Nieobecna inwazja naczyniowa</li> <li>– Węzły chłonne – klinicznie N0 lub ≤5 mikroprzerzutów do węzłów chłonnych (&lt;0,2 cm) w największym wymiarze</li> </ul> <p>Wewnątrztrzonowy dobrze zróżnicowany rak pęcherzykowy z inwazją torebki – bez inwazji naczyń lub &lt;4 ognisk inwazji naczyniowej</p> <p>Wewnątrztrzonowy mikrorak brodawkowy jedno- lub wielogniskowy, również z obecnością mutacji BRAF<sup>V600E</sup></p>
<b>Rak pośredniego ryzyka</b>	<p>Mikroskopowy naciek pozatarczycowy</p> <p>Obecne gromadzenie <sup>131</sup>I na szyi poza łożą tarczycy w scyntygrafii poterapeutycznej po pierwszym leczeniu</p> <p>Agresywny podtyp histologiczny</p> <p>Rak brodawkowy z inwazją naczyń</p> <p>Klinicznie N1 lub &gt;5 zajętych węzłów chłonnych (0,2-3 cm)</p> <p>Wielogniskowy mikrorak brodawkowy z naciekiem pozatarczycowym i obecnością mutacji BRAF</p>
<b>Rak wysokiego ryzyka</b>	<p>Rozległy naciek pozatarczycowy</p> <p>Niecałkowite wycięcie guza</p> <p>Przerzuty odległe</p> <p>Wysokie pooperacyjne stężenie Tg sugerujące przerzuty odległe</p> <p>Obecne przerzutowe węzły chłonne &gt;3 cm w największym wymiarze</p> <p>Rak pęcherzykowy z rozległą inwazją naczyń (&gt;4 ognisk inwazji naczyniowej)</p>

ATA – *American Thyroid Association*.

Źródło: PTN 2018, ATA 2015

## 2.4 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie raka tarczycy nie jest łatwe, w początkowym okresie złośliwy guz tarczycy praktycznie nie różni się od nowotworów niezłośliwych. Dodatkowo rozpoznanie komplikuje fakt, iż zmiany w tarczycy o charakterze niezłośliwych guzków występują bardzo często (np. wole guzowate tarczycy) [Wysocki 2017].

Pierwszym etapem w rozpoznaniu guzków tarczycy jest badanie palpacyjne, a następnie badanie USG tarczycy, które jest podstawową procedurą diagnostyki. W przypadku uwidocznienia guza, który spełnia tzw. kryteria potencjalnej złośliwości, wykonywana jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa. Nakłucie guzka tarczycy wykonywane jest pod kontrolą USG, co pozwala precyzyjnie dobrać miejsce do biopsji [Wysocki 2017, KRN\_tarczycy].

Badania krwi nie są pomocne w rozpoznaniu raka tarczycy, poza oznaczeniem kalcytoniny (substancja wydzielana przez tarczycę); znacznie podwyższone stężenie kalcytoniny silnie sugeruje rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy [KRN\_tarczycy].

W przypadku nowotworów tarczycy, które wychwytyją jod, można stosować scyntyografię z użyciem radioaktywnego jodu ( $^{131}\text{I}$ ), ponieważ za pomocą tego badania można uwidocznić wszystkie wychwytyjące jod ogniska przerzutowe raka tarczycy [Wysocki 2017].

## 2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak tarczycy może przebiegać bezobjawowo i wtedy rozpoznanie stawiane jest na podstawie biopsji guzka przypadkowo wykrytego w badaniu USG. W części przypadków chory sam, jego otoczenia lub jego lekarz wykrywają twarde, nieruchome guzki tarczycy, któremu mogą towarzyszyć powiększone szyjne węzły chłonne. W dużym zaawansowaniu choroby (zwłaszcza w raku niskozróżnicowanym) mogą pojawić się objawy związane z miejscowym rozrostem guza pod postacią duszności, chrypki, dysfagii (trudności w połykaniu), zespołu objawów wynikających z ucisku naczyń krwionośnych na szyi czy bólu szyi. Wystąpienie przerzutów odległych może manifestować się dusznością, męczliwością i osłabieniem przy występujących zmianach w płucach lub dolegliwościami bólowymi, a także ze złamaniami patologicznymi u chorych cierpiących na rozsiew do kości [KRN\_tarczycy].

Rokowanie w raku tarczycy jest zasadniczo bardzo dobre. Zdecydowaną większość chorych udaje się trwale wyleczyć. Największy odsetek wyleczeń (>90% chorych) udaje się uzyskać w przypadkach zróżnicowanych raków tarczycy, w przypadku raka rdzeniastego odsetek ten jest nieco mniejszy i sięga 70%. Natomiast rak anaplastyczny przebiega bardzo agresywnie, rozwija się szybko i jego wyleczenie jest o wiele trudniejsze. O dobrym rokowaniu raka tarczycy świadczy również fakt, że mimo obserwowanego w ostatnich latach wzrostu zachorowalności, liczba zgonów z powodu tej choroby utrzymuje się na stałym i stosunkowo niskim poziomie. Wynika to z wczesnej diagnostyki oraz stałej poprawy sposobów leczenia. [Wysocki 2017, KRN\_tarczycy].

## 2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak tarczycy jest najczęściej występującym nowotworem układu dokrewnego (inaczej wewnątrzwydzielniczego lub hormonalnego). Zapadalność na ten nowotwór wśród kobiet wynosi ok 10,1/100 000 rocznie, z kolei wśród mężczyzn ok. 3,1/100 000 rocznie. W Polsce obserwuje się każdego roku około 2500 nowych zachorowań na raka tarczycy. Kobiety chorują 3-5 razy częściej niż mężczyźni (por. Tab. 5). Najwięcej zachorowań obserwuje się między 40. a 50. rokiem życia [Wysocki 2017, KRN\_tarczycza, Pizzato 2022].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2019 roku w Polsce odnotowano 4248 nowych zachorowań (758 u mężczyzn i 3490 u kobiet) na raka tarczycy oraz 251 zgonów (odpowiednio, 70 i 181) spowodowanych TC (por. Tab. 5) [KRN].

**Tab. 5. Liczba zachorowań oraz zgonów na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) wśród osób dorosłych w Polsce w latach 1999-2019 wg danych KRN.**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
1999	1079	244	1323	205	74	279
2000	1193	264	1457	217	84	301
2001	1297	236	1533	222	81	303
2002	1430	286	1716	202	72	274
2003	1372	314	1686	199	76	275
2004	1272	296	1568	161	94	255
2005	1405	280	1685	200	77	277
2006	1482	339	1821	200	83	283
2007	1474	312	1786	181	81	262
2008	1695	332	2027	214	80	294
2009	1712	359	2071	174	87	261
2010	1808	384	2192	187	74	261
2011	1978	411	2389	149	66	215
2012	2177	464	2641	201	81	282
2013	2280	468	2748	181	82	263
2014	2631	513	3144	190	90	280
2015	2924	605	3529	201	91	292
2016	3332	683	4015	220	108	328
2017	3180	635	3815	221	91	312
2018	3441	752	4193	237	101	338
2019	3490	758	4248	181	70	251

Nie jest łatwo wskazać czynniki predysponujące do zachorowania na raka tarczycy. Sam fakt obecności guzków tarczycy jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu raka tarczycy. Płeć żeńska kilkakrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka tarczycy, podobnie ryzyko wzrasta z liczbą przeżytych ciąż. Najlepiej poznanym zewnętrznym czynnikiem, który zwiększa ry-

zyko raka brodawkowatego tarczycy, jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Obserwowano wzrost zachorowań na raka tarczycy u osób, które przeżyły wybuch jądrowy czy też przebyły napromienianie na obszar szyi w dzieciństwie. Radioterapia okolic szyi była szerzej stosowana na początku drugiej połowy XX wieku, natomiast obecnie jej stosowanie u dzieci jest ograniczone tylko w uzasadnionych przypadkach i pociąga za sobą ryzyko raka tarczycy za 10-20 lat [KRN\_tarczycy].

## 2.7 Aktualne postępowanie medyczne

### 2.7.1 Leczenie operacyjne

Podstawę leczenia stanowi leczenie operacyjne całej tarczycy lub jednego jej płata, zależnie od wielkości guza. W przypadku przerzutów w szyjnych węzłach chłonnych operacja obejmuje usunięcie także układu chłonnego szyi [KRN\_tarczycy, Wysocki 2017].

### 2.7.2 Leczenie jodem promieniotwórczym i L-tyroksyną

Uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym w zróżnicowanym raku tarczycy ma za zadanie zniszczyć resztki . Ten pierwiastek promieniotwórczy jest wychwytywany przez komórki raka, niezależnie, czy znajdują się one w miejscu, z którego wycięto tarczycę, czy w innych, także oddalonych lokalizacjach. Terapia jodem promieniotwórczym ma udowodnioną skuteczność i ułatwia późniejsze monitorowanie chorych i wczesne wykrycie nawrotu choroby. Istnieje grupa chorych odnosząca korzyści z zastosowania L-tyroksyny – hormonu wydzielanego przez tarczycę [KRN\_tarczycy, Wysocki 2017].

Leczenie jodem radioaktywnym może mieć również zastosowanie u chorych, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe, np. z powodu stanu ogólnego chorego lub obecności licznych przerzutów odległych [Wysocki 2017].

### 2.7.3 Leczenie substytucyjne oraz supresyjne

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu, dlatego po operacyjnym usunięciu gruczołu, który je produkował, należy hormony te dostarczać w formie tabletek. Jest to tak zwane leczenie substytucyjne. Ponadto u niektórych chorych na raka pęcherzykowego i brodawkowatego, u których ryzyko nawrotu choroby jest duże, stosowanie hormonów tarczycy w postaci tabletek pozwala zahamować ewentualny rozwój komórek raka, które przetrwały. Jest to tak zwane leczenie supresyjne [Wysocki 2017].

## 2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2022 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka tarczycy:

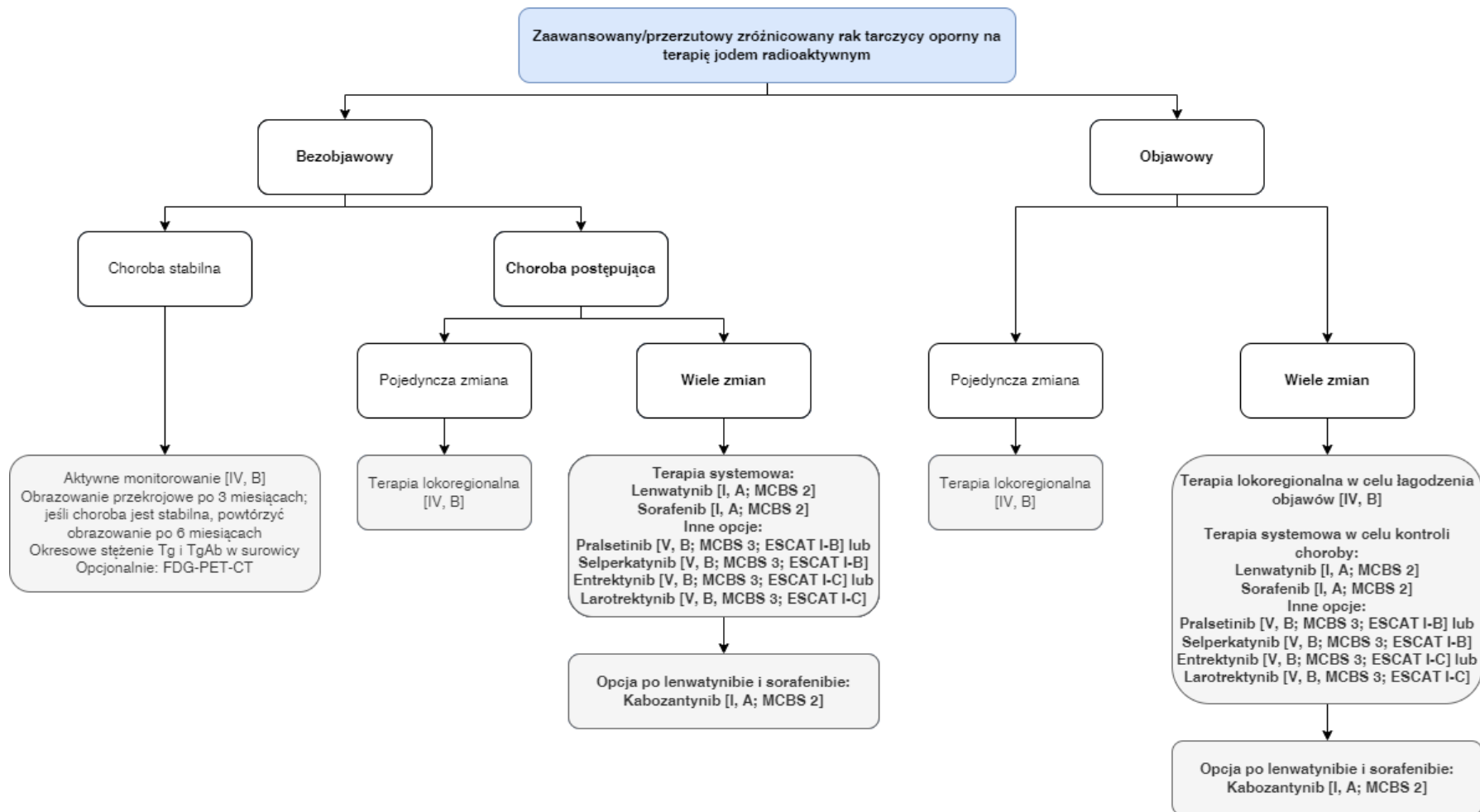
- Polskie Towarzystwo Naukowe (PTN) [PTN 2018, PTN 2022]
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2019, ESMO 2022];
- *European Thyroid Association* (ETA) [ETA 2019];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2022];



- *British Thyroid Association* (BTA) [BTA 2014];
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) [SEOM 2020];
- *American Thyroid Association* (ATA) [ATA 2016];
- *American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi* (AACE/ACE/AME) [AACE/ACE/AME 2016].

W najnowszych wytycznych klinicznych (ESMO 2022) znajduje się zaktualizowany schemat zaleceń dotyczących postępowania w opornym na terapię jodem radioaktywnym, zaawansowanym/przerzutowym, zróżnicowanym raku tarczycy (por. Rys. 1).

Rys. 1. Schemat zaleceń dotyczących postępowania w opornym na terapię jodem radioaktywnym, zaawansowanym/przerzutowym, zróżnicowanym raku tarczycy [ESMO 2022].



W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. W poniższym zestawieniu zapisy dotyczące kabozantynibu zostały dodatkowo wyróżnione pogrubioną czcionką.

**Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
PTN, 2018	<p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie L-tyroksyną jest hormonalnym leczeniem raków zróżnicowanych tarczycy. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>• Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. SoR: G1; QoE: +</li> <li>• Terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>) – terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce. SoR: G1; QoE: +++ <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>○ Sorafenib 400 mg dwa razy na dobę. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>○ Lenwatynib 24 mg raz na dobę. SoR: G1; QoE: +++</li> <li>○ Terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych. SoR: G1; QoE: PolCon 62/62</li> </ul> </li> </ul>
PTN, 2022	<p>Leczenie farmakologiczne zróżnicowanych raków tarczycy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie hormonalne L-tyroksyną stanowi istotny element leczenia skojarzonego zróżnicowanego raka tarczycy SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: +++</li> <li>• Nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych. SoR: G1; QoE: +</li> <li>• Podstawą terapii wznowy miejscowej/lokoregionalnej jest leczenie operacyjne. Leczenie jodem radioaktywnym stosuje się, o ile są do niego wskazania. SoR: 2A QoE: IV SoR: 1 QoE: +++</li> <li>• W przypadku przerzutów odległych leczenie jodem radioaktywnym stanowi pierwszą linię leczenia. Jest wskazane, jeżeli wszystkie ogniska raka wykazują jodochwytność lub ogniska niejodochwytnie można leczyć za pomocą metod miejscowych. SoR: 2A QoE: V SoR: 1 QoE: +++</li> <li>• Terapię z zastosowaniem leków celowanych molekularnie [inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, tyrosine kinase inhibitor)] rekomenduje się u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą lub w przypadkach mnogich przerzutów opornych na leczenie jodem promieniotwórczym spełniających kryteria choroby mierzalnej i progresji według RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>) w okresie 14 miesięcy SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++</li> <li>• W leczeniu pierwszej linii można zastosować sorafenib lub lenwatynib. Sorafenib jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego, lenwatynib nie podlega refundacji [także w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL)]. SoR: 1 QoE: II SoR: 1 QoE: +++</li> <li>• W leczeniu drugiej linii można zastosować lenwatynib lub kabozantynib. Obydwa te leki nie są refundowane w Polsce.</li> </ul>

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
ESMO, 2019 wraz z aktualizacją z 2022	<p>Postępowanie w przypadku zaawansowanego/przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy</p> <p>Terapia jodem radioaktywnym (RAI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przerzutami odległymi powinni otrzymać 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq) <sup>131</sup>I po stymulacji TSH [IV, A]</li> <li>• Zmiany nie wykazujące skłonności do RAI oraz te, które tracą zdolność koncentracji RAI lub postępują pomimo awidności RAI, należy uznać za odporne na RAI [IV, A]</li> <li>• Między zabiegami podaje się supresyjne dawki lewotyrosyny w celu utrzymania poziomu TSH w surowicy &lt;0,1 IU/ml (o ile nie ma szczególnych przeciwwskazań) [III, B]</li> </ul> <p>Terapia lokoregionalna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pojedyncze zmiany, które są objawowe lub postępujące, mogą kwalifikować się do leczenia lokoregionalnego (np. chirurgia paliatywna, EBRT, terapie przezskórne)</li> <li>• Inhibitory resorpcji kości (bisfosfoniany i denosumab) mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem lokoregionalnym w leczeniu przerzutów do kości związanych z rakiem tarczycy [V, B]</li> <li>• Istnieją ograniczone dowody na to, że techniki zachowawcze (RFA, krioterapia) są skuteczne w leczeniu zmian kostnych związanych z TC [V, B]</li> <li>• Metastazektomia nie jest standardowym postępowaniem w przypadku przerzutów do płuc, ale można ją rozważyć w przypadku skąpoprzerzutów u pacjentów z dobrym PS [V, C]</li> <li>• RFA to możliwość występowania pojedynczych zmian w płucach lub wywołujących określony objaw ze względu na ich objętość i lokalizację [V, C]</li> <li>• Inwazję górnych dróg oddechowych należy zawsze wykluczyć u pacjentów z TC z chorobą lokoregionalną</li> </ul> <p>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresja TSH (stężenie w surowicy &lt;0,1 IU/ml) jest zalecane u wszystkich chorych na TC z przetrwałą chorobą strukturalną przy braku swoistych przeciwwskazań [III, B]</li> <li>• Decyzje dotyczące stosowania MKI muszą zawsze opierać się na preferencjach pacjenta po uważnej dyskusji z lekarzem prowadzącym na temat oczekiwanych korzyści i zagrożeń związanych z określonymi lekami</li> <li>• Lenwatynib i sorafenib należy traktować jako standardową terapię systemową pierwszego rzutu w przypadku DTC opornego na RAI [I, A; wyniki ESMO-MCBS v1.1: 3 dla lenwatynibu, 2 dla sorafenibu]</li> <li>• <b>W USA kabozantynib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z opornymi na RAI zaawansowanymi/przerzutowymi DTC, u których nastąpiła progresja po leczeniu MKI [I, A; skala korzyści klinicznych ESMO (ESMO-MCBS) v1.1: 2; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA].</b></li> <li>• W Europie selperkatynib jest opcją w leczeniu dorosłych z zaawansowanym/przerzutowym DTC z fuzją RET, którzy już otrzymywali terapię MKI sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma [V, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; skala ESMO dotycząca działania klinicznego celów molekularnych (ESCAT): I-B; zatwierdzony przez EMA, niezatwierdzony przez FDA dla tego wskazania].</li> <li>• W Stanach Zjednoczonych selperkatynib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z opornym na RAI zaawansowanym/przerzutowym DTC z fuzją RET z przerzutami, niezależnie od tego, czy otrzymywali</li> </ul>

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
	<p>oni terapię MKI za pomocą sorafenibu, lenwatinibu lub obu tych leków [V, B; wynik ESCAT: I-B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA dla tego wskazania].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W Stanach Zjednoczonych pralsetinib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat z zaawansowanym lub przerzutowym DTC z dodatnim fuzją RET, którzy wymagają leczenia systemowego i są oporni na RAI [V, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA].</li> <li>• Larotrektyinib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat z przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, nienadających się do operacji, u których doszło do progresji po leczeniu [V, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C; zatwierdzony przez FDA i EMA].</li> <li>• Enrektyinib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> lat z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami litymi NTRK z dodatnim wynikiem fuzji, które rozwinęły się pomimo standardowego leczenia [V, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; wynik ESCAT: I-C; zatwierdzony przez FDA i EMA].</li> <li>• Jeśli planowane jest leczenie systemowe zaawansowanego/przerzutowego DTC, należy rozważyć wykonanie testu genetycznego ukierunkowanego na możliwe do wywołania mutacje nowotworowe w celu zindywidualizowania leczenia. Preferowaną metodą jest analiza sekwencjonowania nowej generacji, jeśli jest dostępna [III, C].</li> </ul>
ETA, 2019	<p>Aktualnie jedynymi dostępnymi substancjami stosowanymi w leczeniu RAI opornego TC są dwa MKI tj. sorafenib i lenwatinib. Leczeniu MKI towarzyszą efekty uboczne, w związku z czym eksperci zgadzają się, że niniejsze leczenie powinno być rozważane jedynie u pacjentów z postępującą postacią choroby oraz u pacjentów, u których powstrzymanie się od leczenia MKI prowadziło do znacznych szkód/powikłań klinicznych w najbliższej przyszłości.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia MKI należy rozważyć leczenie miejscowe.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu MKI powinna obejmować czynniki medyczne związane z pacjentem (wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) oraz preferencje pacjenta dotyczące leczenia.</p> <p>Leczenie MKI powinno być kontynuowane tak długo, jak istnieją dowody na korzyści kliniczne.</p> <p>Leczenie MKI należy zatrzymać w przypadku dostępności innej opcji terapeutycznej, zdarzeń niepożądanych nie do zniesienia, braku korzyści klinicznych lub na żądanie pacjenta.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dzienna dawka MKI powinna zostać zmniejszona, aby zachować równowagę między dobrą jakością życia a kontrolą choroby.</p> <p>Należy ściśle obserwować pacjentów przez pierwsze dwa miesiące leczenia za pomocą badań krwi, EKG i monitorowania klinicznego.</p> <p>Po 2-3 miesiącach terapii należy przeprowadzić pierwszą ocenę obrazową w celu weryfikacji skuteczności MKI.</p> <p>Wizyty kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące terapii MKI, następnie co miesiąc do pierwszych 6 miesięcy, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 4 miesiące.</p>
NCCN, 2022	<p>Nieoperacyjna nawracająca/utrzymująca się choroba lokoregionalna oraz Przerzuty do tkanek miękkich (np. płuca, wątroba, mięśnie) z wyłączeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz poniżej)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku choroby postępującej i (lub) objawowej, należy rozważyć leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowany schemat: Lenwatinib [1];</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inny zalecany schemat: Sorafenib [1];</li> <li>○ Przydatne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kabozantynib [1 w raku brodawkowatym, 2A w raku pęcherzykowym] – w przypadku progresji po lenwatinibie i/lub sorafenibie,</b></li> <li>▪ Larotrektytib lub entrektytib [2A] – u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK,</li> <li>▪ Selperkatynib lub pralsetinib [2A] – u pacjentów z guzami z dodatnim wynikiem fuzji RET,</li> <li>▪ Pembrolizumab [2A] – u pacjentów z nowotworami z dużym obciążeniem mutacjami nowotworowymi (TMB-H) (≥10 mutacji/megabazę [mut/Mb]),</li> <li>▪ Inne dostępne terapie [2A] – w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, jeśli badania kliniczne lub inne terapie systemowe nie są dostępne lub nie są odpowiednie;</li> </ul> </li> <li>• Należy rozważyć resekcję przerzutów odległych i/lub EBRT (SBRT/IMRTn/inne terapie miejscowe, jeśli są dostępne) – w przypadku zmian przerzutowych w przypadku choroby postępującej i/lub objawowej (choroba lokoregionalna PAP-8) [2A];</li> <li>• Monitorowanie choroby jest często właściwe u bezobjawowych pacjentów z chorobą o łagodnym przebiegu, zakładając brak przerzutów do mózgu (PAP-7) [2A];</li> <li>• Najlepsza opieka podtrzymująca [2A].</li> </ul> <p><b>Przerzuty do kości</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć paliację chirurgiczną i/lub EBRT/SBRT/inne terapie miejscowe, jeśli są dostępne, w przypadku choroby objawowej lub bezobjawowej w miejscach obciążonych. Należy rozważyć embolizację przed chirurgiczną resekcją przerzutów do kości, aby zmniejszyć ryzyko krwotoku [2A];</li> <li>• W wybranych przypadkach należy rozważyć embolizację lub inne zabiegi interwencyjne jako alternatywę dla resekcji chirurgicznej/EBRT/IMRT [2A];</li> <li>• Należy rozważyć dożylny bisfosfonian lub denosumab [2A];</li> <li>• Monitorowanie choroby może być właściwe u bezobjawowych pacjentów z chorobą o łagodnym przebiegu [2A];</li> <li>• W przypadku choroby postępującej i (lub) objawowej, należy rozważyć leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowany schemat: Lenwatinib [1];</li> <li>○ Inny zalecany schemat: Sorafenib [1];</li> <li>○ Przydatne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kabozantynib [1 w raku brodawkowatym, 2A w raku pęcherzykowym] – w przypadku progresji po lenwatinibie i/lub sorafenibie,</b></li> <li>▪ Larotrektytib lub entrektytib [2A] – u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK,</li> <li>▪ Selperkatynib lub pralsetinib [2A] – u pacjentów z guzami z dodatnim wynikiem fuzji RET,</li> <li>▪ Pembrolizumab [2A] – u pacjentów z nowotworami z dużym obciążeniem mutacjami nowotworowymi (TMB-H) (≥10 mutacji/megabazę [mut/Mb]),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inne dostępne terapie [2A] – w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, jeśli badania kliniczne lub inne terapie systemowe nie są dostępne lub nie są odpowiednie;</li> <li>• Najlepsza opieka podtrzymująca [2A].</li> </ul> <p>Przerzuty do OUN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pojedynczych zmian w OUN preferowana jest resekcja neurochirurgiczna lub stereotaktyczna radiochirurgia [2A] lub</li> <li>• W przypadku wielu zmian w OUN należy rozważyć radioterapię, w tym radioterapię całego mózgu lub radiochirurgię stereotaktyczną, i/lub resekcja w wybranych przypadkach [2A]</li> </ul> <p>i/lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku choroby postępującej i (lub) objawowej, należy rozważyć leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowany schemat: Lenwatynib [1];</li> <li>○ Inny zalecany schemat: Sorafenib [1];</li> <li>○ Przydatne w określonych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kabozantynib [1 w raku brodawkowatym, 2A w raku pęcherzykowym] – w przypadku progresji po lenwatynibie i/lub sorafenibie,</b></li> <li>▪ Larotrektytib lub entrektytib [2A] – u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK,</li> <li>▪ Selperkatynib lub pralsetinib [2A] – u pacjentów z guzami z dodatnim wynikiem fuzji RET,</li> <li>▪ Pembrolizumab [2A] – u pacjentów z nowotworami z dużym obciążeniem mutacjami nowotworowymi (TMB-H) (<math>\geq 10</math> mutacji/megabazę [mut/Mb]),</li> <li>▪ Inne dostępne terapie [2A] – w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, jeśli badania kliniczne lub inne terapie systemowe nie są dostępne lub nie są odpowiednie;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Najlepsza opieka podtrzymująca [2A].</li> </ul>
BTA, 2014	<p>Za leczenie DTC (choroba wysoce uleczalna) oraz rdzeniastego TC powinien odpowiadać specjalistyczny zespół multidyscyplinarny (MDT), którego członkostwo będzie zwykle wyznaczane przez regionalną sieć onkologiczną [4, D].</p> <p>Nawracający / uporczywy zróżnicowany rak tarczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykrycie nieprawidłowych guzów na szyi lub w innych miejscach powinno prowadzić do cytologii aspiracyjnej cienkoigłowej i innych odpowiednich badań [4, D].</li> <li>• Leczeniem z wyboru nawrotu choroby ograniczonej do szyi jest zabieg chirurgiczny z intencją wyleczenia [2+C].</li> <li>• Nawracająca lub uporczywa choroba o małej objętości, która nie postępuje, może być leczona chirurgicznie lub pod aktywnym nadzorem [4 D].</li> <li>• Resztkowa makroskopowa choroba po operacji z powodu choroby nawrotowej może być leczona <math>^{131}\text{I}</math> [4, D].</li> <li>• U pacjentów z postępującą chorobą, nienadających się do operacji i niereagujących na <math>^{131}\text{I}</math>, należy rozważyć EBRT [4, D].</li> <li>• U pacjentów z przerzutami odległymi, którzy mają nawracającą chorobę w obrębie szyi (węzeł chłonny/łożysko tarczycy) lub śródpiersia, należy w każdym przypadku rozważyć reoperacyjną operację, jeśli utrata kontroli lokoregionalnej prowadziła do upośledzenia układu oddechowego lub tkanek miękkich w szyi [4, D].</li> </ul>

Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerzuty do płuc i tkanek miękkich zwykle nie poddają się operacji i powinny być leczone <sup>131</sup>I [2-, D].</li> <li>• Pojedyncze lub ograniczone przerzuty do kości nieodpowiadające na <sup>131</sup>I należy rozważyć w celu dalszego leczenia jedną lub kilkoma z następujących metod: EBRT, resekcja chirurgiczna, embolizacja, ablacja termiczna, wstrzyknięcie cementu [3, D].</li> <li>• Bisfosfoniary lub denosumab należy rozważyć u pacjentów z przerzutami do kości [4, D].</li> <li>• U pacjentów z oligoprzerzutami i dobrym stanie sprawności należy rozważyć resekcję chirurgiczną lub radiochirurgię [1++, B].</li> <li>• U pacjentów z przerzutami do mózgu należy początkowo rozważyć resekcję lub EBRT, a następnie terapię <sup>131</sup>I (chyba że udowodniono, że przerzuty są odporne na <sup>131</sup>I) [3, D].</li> <li>• Pacjenci z nieoperacyjnymi przerzutami do mózgu powinni być leczeni EBRT [4, D].</li> <li>• Radioterapię mózgową należy stosować ostrożnie u pacjentów w złym stanie sprawności, ponieważ działania niepożądane mogą przewyższać korzyści [2-, D].</li> <li>• W wybranych przypadkach, gdy liczba przerzutów jest ograniczona, należy rozważyć metastazektomię, ablację falami radiowymi lub embolizację [3, D].</li> <li>• Terapię <sup>131</sup>I należy proponować chorym z przerzutami wrażliwymi na <sup>131</sup>I [4, D].</li> <li>• Przy wyborze obrazowania należy kierować się w pierwszej kolejności objawami i oceną kliniczną pacjenta, która może wskazywać na konkretny obszar anatomiczny, mając na uwadze, że najczęstszymi miejscami nawrotu choroby są węzły chłonne szyjne/śródpiersiowe, płuca i kości [4, D].</li> <li>• Stosowanie terapii celowanych poza badaniami klinicznymi powinno być zatwierdzone przez MDM po dokładnym rozważeniu równowagi między potencjalnymi korzyściami a szkodami [4, D]. Skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od progresji, ale nie przeżycia całkowitego, wykazano dla kilku leków w badaniach 2 lub 3 fazy, w tym aksytynibu, motesanibu, sorafenibu, pazopanibu, lenwatynibu, sunitynibu, kabozantynibu, wandetanibu i talidomidu. Substancje wykazujące dotychczas największą aktywność i korzyść kliniczną to sorafenib i lenwatynib. Stosowanie terapii celowanych to szybko rozwijający się obszar i obecnie nie można podać jasnych wskazówek.</li> <li>• Podstawowym wskazaniem do leczenia celowanego jest postępująca radiologicznie choroba objawowa, oporna na leczenie konwencjonalne [4, D].</li> <li>• Terapie celowane powinny być prowadzone wyłącznie na oddziałach onkologicznych, które mają doświadczenie w monitorowaniu i radzeniu sobie z niepożądanymi skutkami terapii celowanych [4, D].</li> <li>• Dlatego należy rozważyć możliwość udziału w badaniach klinicznych [4, D].</li> </ul>
SEOM, 2020	<p>Całkowitą tyroidektomię zaleca się we wskazanych przypadkach DTC, głównie o wielkości &gt;4 cm [I, A]. Wszyscy chorzy powinni mieć przedoperacyjną ocenę ultrasonograficzną węzłów chłonnych centralnych i bocznych szyi w celu zaplanowania zabiegu operacyjnego [III, B].</p> <p>Decyzję o leczeniu uzupełniającym należy podjąć po wielodyscyplinarnej ocenie ryzyka [III, B]. Ablacyjne RAI należy stosować u pacjentów wysokiego ryzyka i rozważyć u pacjentów pośredniego ryzyka [III, A].</p>



Organizacja, Rok	Rekomendowane interwencje
	RAI jest pierwszym wyborem w przypadku zaawansowanego lub nawrotowego DTC z RAI-avid [III, B]. U większości chorych z przerzutowym DTC opornym na RAI należy podawać lenwatynib lub sorafenib [I, A].
ATA, 2016	<p>Terapię inhibitorem kinazy należy rozważyć u pacjentów opornych na RAI z chorobą przerzutową, szybko postępującą, objawową i/lub bezpośrednio zagrożającą chorobą, która nie jest podatna na miejscową kontrolę przy użyciu innych metod. Można rozważyć inhibitory kinaz, które są zatwierdzone przez FDA dla zróżnicowanego raka tarczycy lub inne dostępne inhibitory kinaz (najlepiej w kontekście terapeutycznych badań klinicznych), ponieważ wpływ tych środków na całkowite przeżycie i jakość życia pozostaje do określenia [słabe zalecenie, dowody średniej jakości].</p> <p>Pacjenci, którzy są kandydatami do terapii inhibitorami kinaz, powinni być dokładnie poinformowani o potencjalnych zagrożeniach i korzyściach tej terapii, jak również o alternatywnych podejściach terapeutycznych, w tym o najlepszej opiece podtrzymującej. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii należy uzyskać odpowiednią świadomą zgodę pacjenta i udokumentować ją w dokumentacji medycznej, niezależnie od tego, czy pacjent jest leczony w ramach badania klinicznego [silne zalecenie, dowody niskiej jakości].</p> <p>Inhibitory kinazy, z których wiele ma wspólny cel dla receptora VEGF (np. sorafenib, pazopanib, sunitynib, lenwatynib, aksytynib, kabozantynib i wandetanib), pojawiły się ostatnio jako wysoce obiecujące terapie przerzutowego DTC opornego na RAI.</p> <p>U pacjentów z progresją choroby podczas początkowego leczenia inhibitorami kinaz bez działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie należy rozważyć leczenie inhibitorami kinaz drugiego rzutu. Najlepiej byłoby, gdyby taka terapia była podejmowana w kontekście terapeutycznych badań klinicznych [zalecenie słabe, dowody niskiej jakości].</p> <p>Proaktywne monitorowanie i szybka interwencja w odpowiedzi na pojawiające się objawy toksyczności są kluczowymi elementami postępowania u pacjentów otrzymujących terapię inhibitorami kinaz [silne zalecenie, dowody niskiej jakości].</p> <p>Leki bez ustalonej skuteczności w DTC powinny być stosowane przede wszystkim w kontekście terapeutycznych badań klinicznych [silne zalecenie, dowody niskiej jakości].</p>
AACE/ACE/AME, 2016	Brak rekomendacji odnoszących się do leczenia pacjentów opornych na terapię jodem radioaktywnym.

AACE/ACE/AME – American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi; ATA – American Thyroid Association; BTA – British Thyroid Association; EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiotherapy*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); ESMO – European Society for Medical Oncology; ETA – European Thyroid Association; FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*); MDT – zespół multidyscyplinarny (ang. *multidisciplinary team*); MKI – inhibitor multikinaz (ang. *multikinase inhibitor*); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NTRK – neurotroficzna kinaza receptora tyrozynowego (ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*); PS – stan wydajności (ang. *performance status*); PTN – Polskie Towarzystwo Naukowe; RAI – terapia jodem radioaktywnym (ang. *radioactive iodine therapy*); RFA – ablacja częstotliwościami radiowymi (ang. *radiofrequency ablation*); SEOM – Spanish Society of Medical Oncology; TC – rak tarczycy (ang. *thyroid cancer*); TSH – hormone stymulujący tarczycę (ang. *thyroid-stimulating hormone*); USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States*).

## Podsumowanie wytycznych

We wszystkich odnalezionych wytycznych w przypadku pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym jako standardową terapię systemową pierwszego rzutu uznaje się stosowanie inhibitorów kinazy: lenwatinibu i sorafenibu.

W najnowszych wytycznych klinicznych (ESMO 2022, NCCN 2022) rekomenduje się stosowanie kabozantinibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym DTC opornym na leczenie RET, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatinibem/sorafenibem). Należy podkreślić, że w obojgu wytycznych powyższe rekomendacje otrzymały najwyższy stopień zaleceń:

- ESMO 2022 – poziom dowodów I, stopień zaleceń: A, skala korzyści klinicznych ESMO: 2;
- NCCN 2022 – stopień zaleceń: 1 w raku brodawkowatym oraz 2A w raku pęcherzykowym.

Warto dodać, że kabozantinib w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym lub niekwalifikującym się do terapii jodem radioaktywnym, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszej terapii systemowej, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) w 2021 roku, natomiast na początku 2022 roku został dopuszczony do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*). Tym samym, pozostałe odnalezione wytyczne (wydane w 2020 roku lub wcześniej) nie odnoszą się do kwestii leczenia pacjentów po progresji choroby po wcześniejszym leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatinibem lub sorafenibem).

## 3 Schemat PICOS

### 3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Oszacowań liczebności populacji docelowej dokonano z wykorzystaniem podejścia opartego na danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych, jak również wykorzystując dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów stosujących I linię leczenia we wnioskowanym wskazaniu. W pierwszej kolejności dokonano oszacowań liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych. Liczbę nowo zdiagnozowanych osób z rakiem tarczycy zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10: C73) w latach 1999-2019 [KRN] (por. Tab. 5). Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczeniem objęte zostaną osoby dorosłe, niemniej ze względu na sposób raportowania danych przez KRN w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zastosowane dane dotyczą nieco szerszej populacji, a dodatkowo ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku (najwięcej zachorowań obserwuje się między 40. a 50. rokiem życia [KRN\_tarczycą]), nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

**Tab. 7. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) wśród osób dorosłych w Polsce w latach 1999-2019 wg danych KRN.**

Rok	Liczba zachorowań				Źródło
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	> 15. r.ż.	
1999	1073	236	1309	1309	Dane KRN
2000	1183	260	1443	1443	
2001	1290	234	1524	1524	
2002	1421	279	1700	1700	
2003	1360	308	1668	1668	
2004	1263	293	1556	1556	
2005	1399	277	1676	1676	
2006	1478	337	1815	1815	
2007	1469	312	1781	1781	
2008	1690	331	2021	2021	
2009	1711	357	2068	2068	
2010	1795	381	2176	2176	
2011	1966	405	2371	2371	
2012	2172	459	2631	2631	
2013	2273	461	2734	2734	
2014	2625	510	3135	3135	
2015	2914	599	3513	3513	
2016	3325	681	4006	4006	



### 3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 8 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kabozantynibu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków [ChPL Cabometyx]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 20 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003947 Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 40 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003954 Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 60 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003961
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01EX07
<b>Substancja czynna</b>	kabozantynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.
<b>Dawkowanie</b>	Zgodne z ChPL Cabometyx.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

*Opracowano na podstawie ChPL Cabometyx*

#### 3.2.1.1 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie Cabometyx w ramach 2 linii leczenia zróżnicowanego raka tarczycy jest refundowany w 4 krajach, tj. Niemczech, Luksemburgu, Szwecji i Włoszech.

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 25.04.2016 r. Europejska Agencja Leków: 09.09.2016 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka,</li> <li>• u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF);</li> <li>• w skojarzeniu z niwolumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów,</li> <li>• w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem,</li> <li>• w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.</li> </ul>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

*Opracowano na podstawie ChPL Cabometyx*

### 3.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Cabometyx].

### 3.2.1.3 Przedawkowanie

Nie ma swobodnego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone [ChPL Cabometyx].

W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo [ChPL Cabometyx].

### 3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Cabometyx].

### 3.2.1.5 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) to biegunka, zatorowość płucna, duszność, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze i hipokalcemia [ChPL Cabometyx].

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z DTC to biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie [ChPL Cabometyx].

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n=1 043) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu. Te działania niepożądane uporządkowano zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [ChPL Cabometyx].

**Tab. 10. Działanie niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii [ChPL Cabometyx].**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	ropień
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, małopłytkowość
	Często	neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	niedoczynność tarczycy <sup>†</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hypoalbuminemia
	Często	odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
	Często	neuropatia obwodowa <sup>a</sup>
	Niezbyt często	drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy
	Częstość nieznana	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze, krwotok <sup>b*</sup>
	Często	zakrzepica żył <sup>c</sup> , zakrzepica tętnicza
	Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy
	Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
	Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka*, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
	Często	perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie trzustki, przetoka*, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	encefalopatia wątrobowa*
	Niezbyt często	cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka
	Często	świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból kończyn
	Często	skurcze mięśni, bóle stawów
	Niezbyt często	martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne <sup>d</sup>	Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy
	Często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia się ran <sup>e</sup>

\* Patrz Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki.

<sup>a</sup> W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej

<sup>b</sup> W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane

<sup>c</sup> Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich

<sup>d</sup> W oparciu o zgłoszone działania niepożądane

<sup>e</sup> Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany

### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii, w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowym badaniu (COSMIC-311) u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu [ChPL Cabometyx].



Perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,8%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem [ChPL Cabometyx].

Biegunkę odnotowano u 51% pacjentów leczonych kabozantynibem (64/125); 7,2% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.-4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 13/125 (10%) i 20/125 (16%) pacjentów [ChPL Cabometyx].

Ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia  $\geq 3$ .) wystąpiły u 2,4% (3/125) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni. W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem [ChPL Cabometyx].

Zgłoszono przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC [ChPL Cabometyx].

Częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (3/125). Wszystkie przypadki były stopnia 1.-2. I żaden nie wymagał modyfikacji leczenia [ChPL Cabometyx].

### **3.2.1.6 Kompetencje personelu**

Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [ChPL Cabometyx]. Ponieważ wnioskowana jest refundacja leku w ramach programu lekowego, leczenie powinno być prowadzone w wybranych jednostkach specjalistycznych realizujących dany program.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL Cabometyx].

## **3.2.2 Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [Obwieszczenie MZ] kabozantynib jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.

### **3.2.2.1 Warunki refundacji dla kabozantynibu**

Niniejszy wniosek zakłada refundację kabozantynibu w monoterapii w ramach istniejącego programu lekowego B.119 pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.

Projekt programu przedstawiono poniżej (por. rozdział 5).

**Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 20 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003947, CZN: [REDACTED] Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 40 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003954, CZN: [REDACTED] Cabometyx <sup>®</sup> , tabl. powi., 60 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003961, CZN: [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	1175.0, Kabozantynib
[REDACTED]	[REDACTED]

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty

**Tab. 12. Wnioskowane wskazanie.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Dorośli pacjenci w programie lekowym leczenia miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.
---	--



W randomizowanym badaniu klinicznym [COSMIC-311] wykazano statystycznie istotną przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie czasu wolnego od progresji choroby: HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,31); oraz przewagę w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,76, 95% CI=(0,45; 1,31); zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. Dodatkowo lek objęty wnioskowaniem jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowo-komórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”) i stanowi odrębną grupę limitową „1175.0, Kabozantynib”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii kabozantynibem przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii kabozantynibem.

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2021 z dnia 8 lutego 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947</li> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954</li> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD 10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Nie odnaleziono badań RCT mających na celu wykazanie skuteczności ocenianej technologii w porównaniu z placebo lub leczeniem wspomagającym nie będącym aktywnym leczeniem, w związku z czym analizę oparto na porównaniach pośrednich danych z dwóch badań klinicznych przez wspólny komparator ewerolimus - badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) oraz badanie RECORD-1 (ewerolimus vs placebo). Zastosowanie kabozantynibu w ramach badania METEOR w porównaniu z ewerolimusem wiązało się ze znaczącą redukcją ryzyka zarówno zgonu – o 30%, jak i progresji – o 42%. Kabozantynib pozwolił na uzyskanie korzyści klinicznych u 87% chorych z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie 24%, a tylko niecałe 10% chorych nie odnosiło żadnej korzyści z zastosowania tego leku.</p> <p>[...]</p> <p>Głównym argumentem Rady, przemawiającym za po-</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 20 mg, EAN 03582186003947 proponowana cena zbytu netto wynosi XXX</li> <li>•Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 40 mg, EAN 03582186003954 proponowana cena zbytu netto wynosi XXX</li> <li>•Cabometyx, cabozantinibum, 30 tabletek powlekanych 60 mg, EAN 03582186003961, proponowana cena zbytu netto wynosi XXX</li> </ul> <p>we wskazaniu: - III linia, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego w I linii oraz niwolumabu w II linii, w ramach istniejącego programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” XXX</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem XXX</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania pośredniego (kabozantynib KAB vs placebo PLC) przez wspólny komparator ewerolimus EVE na podstawie dwóch badań RCT (METEOR - porównanie KAB vs EVE oraz RECORD-1 - porównanie EVE vs PLC). Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie KAB vs PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu – o 30% oraz progresji choroby – o 42%. Istotnie statystycznie różnice na korzyść KAB względem PLC uzyskano także w zakresie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Niemniej należy podkreślić, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem. Ponadto, wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie populacji, punktów końcowych i raportowania zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Aktualny wniosek dotyczy ścieżki leczenia w programie lekowym, w której</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>zywną opinią w zakresie objęcie refundacją leku kabozantynib, jest jego skuteczność kliniczna i konieczność zapewnienie pacjentom z rakiem nerki dostępu do III linii terapii.</p>	<p>w I linii zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, w II linii - niwolumab. Schemat leczenia według tej ścieżki kończy się na niwolumabie i nie przewiduje terapii III linii. W odniesieniu do analizowanego wniosku opublikowane w 2020 zalecenia PTOK wskazują, że leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego, po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2020 z dnia 7 września 2020 roku</p> <p>Opinia nr 109/2020 z dnia 11 września 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) - II linia leczenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u &lt; 20%.</p> <p>Wniosek dotyczy pacjentki chorej na raka jasnokomórkowego z przerzutami do płuc, po jednostronnej nefrektomii z limfadenektomią. Obecnie pacjentka jest w stanie progresji choroby, po I linii leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (w ramach badania klinicznego).</p> <p>Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” kabozantynib jest stosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem sunitynibu, sorafenibu, aksytynibu lub pazopanibu. Nie ma zatem możliwości zrefundowania terapii kabozantynibem po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem. Pacjentka nie ma też dostępnych żadnych</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD- 10: C64) - II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10: C64) - II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 badań retrospektywnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu (KAB) i innych inhibitorów kinazy tyrozynowej działających na receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF-TKI) w II linii leczenia raka nerki po niepowodzeniu immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICB), w tym także niwolumabu (NIV) i ipilimumabu (IPI) (Auvray 2019, Shah 2019, Barata 2018, Graham 2019, McGregor 2020).</p> <p>W badaniu Auvray 2019 nie podano odrębnych wyników dla KAB. Natomiast przedstawiono wyniki łącznie dla pacjentów, u których zastosowano VEGF-TKI drugiej generacji, tj. KAB i aksytynib (AKS) w II linii leczenia po</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>innych refundowanych opcji terapeutycznych. W ramach dotychczasowych ocen wskazanego produktu leczniczego Rada Przejrzystości uznała m.in. za zasadne finansowanie leku w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych w III linii leczenia u pacjenta leczonego w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, w związku z brakiem dostępności leczenia w ramach programu lekowego (opinia z dnia 12 listopada 2019 r.).</p>	<p>niepowodzeniu leczenia NIW + IPI. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7 mies.</p> <p>W badaniu Shah 2019 w wyniku zastosowania KAB po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z zastosowaniem ICB w monoterapii lub ICB w różnych schematach złożonych (w tym NIW + IPI) mediana PFS wyniosła 15,2 mies.</p> <p>W badaniu McGregor 2020 podano natomiast wyniki dotyczące czasu do niepowodzenia terapii (TTF), który oszacowano na poziomie 8,1 mies.</p> <p>W badaniu Barata 2018 w subpopulacji pacjentów stosujących w pierwszej linii leczenia wyłącznie NIW lub NIW + IPI, mediany PFS nie osiągnięto.</p> <p>W badaniu Graham 2019 mediana czasu do przerwania leczenia (TTD) wyniosła 11,4 mies.</p> <p>Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 74%, 83% i 55% odpowiednio w badaniach Shah 2019, Graham 2019 i McGregor 2020. Wskaźnik ORR oszacowano na poziomie 33%, 50%, 47% i 43% odpowiednio w badaniach Barata 2018, Graham 2019, Shah 2019 i McGregor 2020.</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - aksytynibu są zbliżone do kabozantynibu.</p> <p>Należy podkreślić, że w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne. Zatem uwzględniając fakt, że obecnie brak jest w Polsce technologii refundowanych w II linii leczenia po terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, opisywanej w najnowszych wytycznych jako rekomendowana, jak również biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wskazujące na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów oraz wytyczne europejskie i amerykańskie, wskazujące na kabozantynib jako preferowaną w takim przypadku opcję leczenia, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 186/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (ka-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020



Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Opinia nr 87/2020 z dnia 31 lipca 2020 r. AOTMiT	<p>bozantynib), tabletki á 60 mg we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9). Uzasadnienie Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego opiniującego wniosek: „Przysłany do zaopiniowania wniosek dotyczy 35-letniego chorego z progresją raka brodawkowatego (niejasnokomórkowego) nerki z przerzutami w węzłach chłonnych, wątrobie, nerkach, nadnerczach, trzustce i kościach, po trzech miesiącach leczenia temsyrolimusem w ramach dostępnego programu lekowego (od lutego do maja 2020). Rzadki typ nowotworu jest powodem braku danych na temat optymalnego postępowania terapeutycznego. Dysponujemy wiedzą opartą o analizy podgrup w dużych badaniach z randomizacją bądź badania na niewielkich liczebnie grupach chorych z różnymi rozpoznaniem niejasnokomórkowych nowotworów nerek. Chory jest młody. Pomimo znacznego zaawansowania i progresji w wielu narządach mięszo- wych jego stan ogólny jest stabilny od grudnia 2019. Wobec wyczerpania dostępnych metod leczenia, braku standardów oraz danych wskazujących na skuteczność immunoterapii w rakach niejasnokomórko- wych, niezależnie od linii leczenia zasadne jest pod- jęcie próby takiej terapii.”</p>	<p>poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków pu- blicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: zaawansowany rak brodawkowaty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), w ramach ratun- kowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Cabometyx (kabo- zantynib), tabletki á 60 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak brodawko- waty nerki z przerzutami (ICD-10: C64.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania retrospek- tywne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ka- bozantynibu (KAB) u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowo- komórkowym (Prisciandaro 2019, Campbell 2018, Chanza 2018).</p> <p>Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności KAB w badaniu Pri- sciandaro 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (ang. ove- rall survival), a roczne OS raportowano u około 60% pacjentów. W badaniu Campbell 2018 OS wyniosło 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4). Natomiast ba- daniu Chanza 2018 OS w 6 miesiącu terapii wyniosło 79% (70-86%), zaś w 12 miesiącu terapii wyniosło 51% (39-62%), a mediana przeżycia całkowi- tego wyniosła 12 miesięcy (9,2; 17,0). Mediana przeżycia wolnego od pro- gresji (ang. progression free survival, PFS) wyniosła odpowiednio 7,83 mies. (zakres: 0,4; 13,4) w badaniu Prisciandaro 2019, 8,6 mies. (95%CI: 6,1; 14,7) w badaniu Campbell 2018 oraz 7,0 mies. (95%CI: 5,7; 9,0) w ba- daniu Chanza 2018.</p> <p>Jednocześnie w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie do- stępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicz- nymi i obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki, a nie- liczne odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z za- stosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.</p>
Opinia Rady Przej- rzystości nr 178/2020 z dnia 20 lipca 2020 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowa- nie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab.,</li> </ul>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
<p>Opinia nr 85/2020 z dnia 24 lipca 2020 r. AOTMiT</p>	<p>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - II linia leczenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Jasnokomórkowy-brodawkowaty rak nerkowokomórkowy należy do guzów o względnie lepszym lub zbliżonym rokowaniu w porównaniu do raka o przeważającym (&gt;50%) komponente jasnokomórkowym. Produkt leczniczy Cabometyx jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, w którym stosowany jest w ramach II linii leczenia, wyłącznie u chorych z przeważającym (&gt;50%) komponentem jasnokomórkowym w utkaniu nowotworu. U wnioskowanego pacjenta komponenta jasnokomórkowa guza wynosi 30%. Wniosek rozszerza populację chorych leczonych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” o niewielką populację chorych, dla których dowody na skuteczność wnioskowanej terapii są znacznie słabsze, wręcz wątpliwe.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Możliwa do określenia jedynie dla większej populacji, obejmującej pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe. Dwa badania: retrospektywne wielośrodkowe Prisciandaro 2019 i jednośrodkowe - Campbell 2018, wskazują na skuteczność tej terapii, lecz brak jest w nich odniesienia do grupy kontrolnej.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>W badaniu Prisciandaro 2019 zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia obserwowano u 94% leczonych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 41%. Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia</p>	<p>poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 40 mg, opakowanie 30 tab.,</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki powlekane á 20 mg, opakowanie 30 tab.,</li> </ul> <p>we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dla dotyczących wnioskowanej populacji tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu mieszanym: papilarnym/brodawkowatym i jasnokomórkowym lub z jasnokomórkowym-brodawkowatym (cewkowo-brodawkowatym) rakiem nerkowokomórkowym.</p> <p>Odnaleziono jedynie dwa badania retrospektywne obejmujące populację szerszą niż wnioskowana, tj. pacjentów z rakiem nerki o utkaniu innym niż jasnokomórkowe (Prisciandaro 2019, Campbell 2018), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (KAB) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym. Należy podkreślić, że w badaniach włączonych do analizy KAB był najczęściej podawany w III i kolejnej linii leczenia. W żadnym z badań nie podawano wyników dla subpopulacji wyszczególnianych względem linii leczenia (w tym II linii), czy rodzaju leczenia (uprzednio leczeni sunitynibem). Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.</p> <p>Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności KAB w badaniu Prisciandaro 2019 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (ang. overall survival), a roczne OS raportowano u około 60% pacjentów. Natomiast w badaniu Campbell 2018, OS wyniosło 25,4 mies. (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free survival,</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>(występujące u co najmniej 25% pacjentów) związane ze stosowaniem leku Cabometyx we wnioskowanej populacji to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i ALAT, nudności, zmniejszenie apetytu, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia.</p>	<p>PFS) wyniosła odpowiednio 7,83 mies. (zakres: 0,4; 13,4) w badaniu Prisciandaro 2019 oraz 8,6 mies. (95%CI: 6,1; 14,7) w badaniu Campbell 2018.</p> <p>Zgodnie z oceną profilu bezpieczeństwa w badaniu Prisciandaro 2019 w ramach zdarzeń niepożądanych ogółem najczęściej raportowano: zmęczenie (41%), biegunkę (35%), podwyższony poziom aminotransferazy (35%) oraz zapalenie błony śluzowej (35%). Natomiast w badaniu Campbell 2018: zmęczenie (63%), biegunkę (57%), zespół ręka-stopą (37%) i nadciśnienie (30%).</p> <p>Produkt leczniczy Cabometyx jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, w którym stosowany jest w ramach II linii leczenia, wyłącznie u chorych z przeważającym (&gt;50%) komponentem jasnokomórkowym w utkaniu nowotworu. Natomiast w ocenianym wskazaniu komponenta jasnokomórkową guza wynosi 30%, co powoduje brak możliwości kwalifikacji do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego.</p> <p>Wniosek rozszerza populację chorych leczonych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” o niewielką populację chorych, dla których dowody na skuteczność wnioskowanej terapii są wątpliwe.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 2 marca 2020 r.</p> <p>Opinia nr 21/2020 z dnia 4 marca 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 40 mg,</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), tabletki á 60 mg,</li> </ul> <p>we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22), pod warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nieskuteczności stosowania sorafenibu,</li> <li>2. funkcji wątroby klasy A w skali Child-Pugh,</li> <li>3. dobrego stanu funkcjonalnego (0-1 w skali ECOG).</li> </ol> <p>Uzasadnienie</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) to nowotwór złośliwy wątroby, wywodzący się z hepatocytów, czyli właściwych komórek</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak wątrobowokomórkowy (ICD-10: C22) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w ocenianym wskazaniu, u pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie leczenia sorafenibem.</p> <p>Dla leczenia raka wątrobowokomórkowego z zastosowaniem substancji</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>wątrobowych. Uważa się, że czynnikiem etiologicznym HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Pewną rolę mogą również odgrywać inne czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym takie jak środki chemiczne i palenie tytoniu. Inne czynniki ryzyka rozwoju HCC to marskość wątroby z innych przyczyn, wrodzone choroby metaboliczne i cukrzyca. HCC jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych (80-85%), szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym (5,7% zachorowań) i trzecią najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów (&gt;1 mln zgonów rocznie) na świecie. Zachorowalność jest ~3-krotnie większa wśród mężczyzn niż kobiet (14,9 vs 5,5 na 100 000 mężczyzn/rok).</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna XXX</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem, zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia, prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib, były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami</p>	<p>czynnej kabozantynib, nie wskazano alternatywnego aktywnej technologii lekowej, która mogłaby zostać zastosowana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), które charakteryzuje się wysoką jakością. Należy jednak mieć na uwadze, że jest to jedyne odnalezione badanie gdzie zastosowano wnioskowaną technologię lekową w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib + BSC (ang. best supportive care, najlepsza terapia wspomagająca) (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo + BSC (mediana OS=8 miesięcy) jest niższe o 24%.</p> <p>XXX</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, opartej również na badaniu CELESTIAL, przerwanie stosowania leczenia odnotowano u 16% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności.</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%).</p> <p>Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, z tym że należy mieć na uwadze, że zostały one wydane jeszcze przed rejestracją kabozantynibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Cabometyx był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach oceny zasadności obciążenia refundacją produktu leczniczego. Zlecenie dotyczyło programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	niepożądanymi stopnia 3. lub 4. w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrocytopenia (17% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 0% w przypadku placebo), nadciśnienie (16% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 2% w grupie placebo), zwiększony poziom aminotransferazy asparagianowej (12% w grupie kabozantynibu w porównaniu z 7% w grupie placebo), zmęczenie (10% w grupie kabozantynibu vs 4% w grupie placebo) i biegunka (10% w grupie kabozantynibu vs 2% w grupie placebo).	kabozantynibu (ICD-10: C22.0)” i otrzymał pozytywną opinię Prezesa Agencji XXX. Dodatkowo należy mieć na uwadze ograniczenia określone w programie lekowym, jakimi są m.in.: potwierdzenie nieskuteczności stosowania sorafenibu, funkcja wątroby klasy A w skali Child-Pugh czy dobry stan funkcjonalny (0-1 w skali ECOG).
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 27 stycznia 2020 r.</p> <p>Rekomendacja nr 9/2020 z dnia 31 stycznia 2020 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947,</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003954,</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), o tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 03582186003961,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C22.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem dodatkowy mechanizm, wiążący finansowanie leku z efektami - tj. zwrot płatnikowi kosztów leczenia w przypadku nie osiągnięcia przez pacjenta mediany OS stwierdzanej w badaniu CELESTIAL (11,3 miesiąca).</p> <p>Rada uważa, że program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikację.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dostępne jest jedno badanie CELESTIAL – randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo próba kliniczna u pacjentów z zaawansowanym HCC porównująca kabozantynib (+BSC) z placebo (+BSC),</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (kabozantynib), 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003947;</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003954;</li> <li>•Cabometyx (kabozantynib), 60 mg, 30 tabl., kod EAN: 3582186003961.</li> </ul> <p>we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)” pod warunkiem XXX.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem XXX.</p> <p>W ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu, nie wskazano alternatywnego aktywnego leczenia, obecnie dostępnego dla pacjentów, wobec wnioskowanej technologii lekowej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną (CELESTIAL), które charakteryzuje się wysoką jakością. Należy jednak mieć na uwadze, że jest to jedyne odnalezione badanie odnoszące się do zastosowania wnioskowanej technologii lekowej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, co związane jest najprawdopodobniej z niedawną rejestracją kabozantynibu w powyższym wskazaniu. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), wskazują, że ryzyko wystąpienia zgonu</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>obejmująca również subpopulację pacjentów, których XXX wcześniejszą ogólnoustrojową terapią raka wątrobowokomórkowego był sorafenib. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie przyjmujących kabozantynib (+BSC) wyniosła 10,2 miesiący w odniesieniu do 8,0 miesiący w grupie placebo (+BSC) (HR=0,76 (95% CI: 0,65; 0,92)). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie kabozantynibu (+BSC) wyniosła 5,2 miesiąca w porównaniu z 1,9 miesiąca w grupie placebo (+BSC) (HR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,52)).</p> <p>XXX</p> <p>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia niezależnie od związku przyczynowego z leczeniem zgłoszono w przypadku 99% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 92% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%). Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono w przypadku 50% pacjentów, którzy otrzymywali kabozantynib i w przypadku 37% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia zgłoszono w przypadku 68% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib i w przypadku 36% pacjentów w grupie placebo.</p> <p>Wytyczne ESMO, NCCN, AHS rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii. Wytyczne EASL podkreślają, iż w ostatnim czasie wykazano korzyści w zakresie przeżywalności u pacjentów stosujących kabozantynib w porównaniu z placebo, jednak w czasie pisania założeń nie było dostatecznie dojrzałych dowodów, aby</p>	<p>w grupie stosującej kabozantynib + BSC (ang. best supportive care, najlepsza terapia wspomagająca) (mediana OS=10,2 miesiąca), w porównaniu do grupy stosującej placebo + BSC (mediana OS=8 miesiący) jest niższe o 24%.</p> <p>XXX</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, opartej również na badaniu CELESTIAL, przerywanie stosowania leczenia odnotowano u 16% pacjentów w grupie przyjmującej kabozantynib. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezję dłoniowopodeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności.</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia prowadzącymi do zmniejszenia dawki w grupie przyjmującej kabozantynib były: erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa (22%), biegunka (10%), zmęczenie (7%), nadciśnienie (7%) i zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (6%).</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce stosowania samej najlepszej terapii wspomagającej jest droższe i skuteczniejsze, natomiast ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)) XXX.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywą NFZ z XXX.</p> <p>Wytyczne kliniczne, rekomendują kabozantynib jako opcję terapeutyczną w przypadku leczenia drugiej lub kolejnej linii, co jest spójne z założeniami programu lekowego, który wskazuje na drugą linię leczenia w ramach leczenia raka wątrobowokomórkowego. Polskie wytyczne wskazują na brak opcji terapeutycznych w przypadku pacjentów po uprzednim leczeniu sorafenibem, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, z tym że należy mieć na uwadze, że zostały one wydane jeszcze przed rejestracją kabozantynibu we wskazaniu rak wątrobowokomórkowy.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, XXX w ramach zastosowania u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>zawrzeć lek w zasadniczej części zaleceń. Wytyczne AASLD nadmieniają, że badanie kliniczne dot. skuteczności kabozantynibu zostało zakończone, ale nie został on jeszcze zatwierdzony jako lek drugiego rzutu w leczeniu HCC. Natomiast wytyczne APASL zaznaczają, że wyniki dużych randomizowanych badań fazy III dla lenwatynibu (pierwsza linia) i kabozantynibu (druga linia) będą wkrótce dostępne.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 366/2019, 365/2019 oraz 365/2019 z dnia 12 listopada 2019 r.</p> <p>Opinia nr 99/2019, 97/2019 oraz 98/2019 z dnia 14 listopada 2019 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki 60 mg,</li> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki 40 mg,</li> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki 20 mg,</li> </ul> <p>we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem tego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm. ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki à 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) - III linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii terapii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT o akronimie METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu (KAB) i ewerolimusu (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF). W ramach badania wyod-</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>RCC. Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019, retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej 1 linią.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%). W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka-stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).</p> <p>W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne</p>	<p>reżniono także subpopulację pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PDL1. Oceniany wniosek dotyczy populacji pacjentów, u których zastosowano dwie linie leczenia, w I sunitynib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF), a w II niwolumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1/PD-L1), co koresponduje z subpopulacjami uwzględnionymi w badaniu METEOR. Jednakże należy podkreślić, że populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, a pacjenci w <math>\geq 2</math> linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów <math>\geq 3</math> linii leczenia. Z kolei pacjenci leżeni przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1 stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB i 4,3% pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty -PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pacjentów z grupy KAB w porównaniu do grupy EWE w subpopulacji po <math>\geq 2</math> liniach leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF oraz w subpopulacji leczonej uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty -PD-1/PD-L1. Natomiast różnicę taką na korzyść KAB vs EWE zaobserwowano dla populacji ogólnej badania. Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów po <math>\geq 2</math> liniach leczenia, a także w subpopulacji po uprzednim leczeniu anty -PD-1/PD-L1 oraz w populacji ogólnej badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.</p> <p>Natomiast w badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie KAB w porównaniu z grupą EWE. Natomiast różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego w grupie KAB w porównaniu do grupy EWE. Jednocześnie w grupie KAB względem grupy EWE wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.</p>



Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).</p>	<p>Ponadto odnaleziono jednoramienne badania obserwacyjne Procopido 2018 i Bodnar 2019, oceniające skuteczność praktyczną KAB u pacjentów z rakiem nerki, u których stosowano wcześniej co najmniej I linię leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami badania METEOR. Biorąc pod uwagę wnioskowaną linię leczenia i jej implikacje, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania KAB u pacjentów z ocenianym wskazaniem można ocenić jako pozytywny a finansowanie terapii w trybie RDTL za zasadne.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 363/2019 z dnia 12 listopada 2019 r.</p> <p>Opinia nr 96/2019 z dnia 14 listopada 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80-90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem tego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg, we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii terapii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT o akronimie METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu (KAB) i ewerolimusu (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>Skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Odnaleziono jedno badanie RCT (randomized controlled trial) METEOR odnoszące się do zastosowania kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową anty-VEGF (vascular endothelial growth factor) oraz dwie publikacje Procopio 2018 i Bodnar 2019, retrospektywne badania opisujące wyniki uzyskane w praktyce klinicznej w ramach Managed Access Program we Włoszech oraz w Polsce, w których leczono dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, poddanych wcześniej terapii, co najmniej I linią.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Do najczęściej raportowanych zdarzeń (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu METEOR w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%).</p> <p>W badaniu Procopido 2018 jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 94% osób, w tym u 36% w stopniu 3 lub 4. Wśród najczęstszych w jakimkolwiek stopniu wystąpiły: astenia (42%), biegunka (38%), zespół ręka-stopa (30%), zapalenie błony śluzowej (26%), nudności (21%) i nadciśnienie (21%).</p> <p>W badaniu Bodnar 2019, zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia wystąpiły w 49% przypadków (56/115 pacjentów). Wśród najczęstszych stwierdzono: zmęczenie (23%), erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (12%), biegunkę (10%), nadciśnienie (5%) oraz toksyczne</p>	<p>nerki, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF). W ramach badania wyodrębniono także subpopulację pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PDL1. Oceniany wniosek dotyczy populacji pacjentów, u których zastosowano dwie linie leczenia, w I sunitynib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF), a w II niwolumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1/PD-L1), co koresponduje z subpopulacjami uwzględnionymi w badaniu METEOR. Jednakże należy podkreślić, że populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, a pacjenci w <math>\geq 2</math> linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów <math>\geq 3</math> linii leczenia. Z kolei pacjenci leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1 stanowili 5,4% pacjentów w ramieniu KAB i 4,3% pacjentów w ramieniu EWE. Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty -PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pacjentów z grupy KAB w porównaniu do grupy EWE w subpopulacji po <math>\geq 2</math> liniach leczenia inhibitorami receptora kinazy tyrozynowej VEGF oraz w subpopulacji leczonej uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty -PD-1/PD-L1. Natomiast różnicę taką na korzyść KAB vs EWE zaobserwowano dla populacji ogólnej badania. Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów po <math>\geq 2</math> liniach leczenia, a także w subpopulacji po uprzednim leczeniu anty -PD-1/PD-L1 oraz w populacji ogólnej badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie KAB niż w grupie EWE.</p> <p>Natomiast w badaniu wykazano istotnie statystycznie większe pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie KAB w porównaniu z grupą EWE. Natomiast różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego w grupie KAB w porównaniu do grupy EWE. Jednocześnie w grupie KAB względem grupy EWE wykazano istotnie statystycznie większe</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>uszkodzenie wątroby (5%). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie (74%), niedoczynność tarczycy (67%), biegunka (61%), zmniejszenie apetytu (58%), toksyczne uszkodzenie wątroby (59%), utarta wagi (43%), erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (45%), nadciśnienie (44%), zapalenie jamy ustnej (42%), anemia (33%), wysypka (29%) oraz nudności (22%).</p>	<p>ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.</p> <p>Ponadto odnaleziono jednoramienne badania obserwacyjne Procopido 2018 i Bodnar 2019, oceniające skuteczność praktyczną KAB u pacjentów z rakiem nerki, u których stosowano wcześniej co najmniej I linię leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami badania METEOR. Biorąc pod uwagę wnioskowaną linię leczenia i jej implikacje, stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania KAB u pacjentów z ocenianym wskazaniem można ocenić jako pozytywny a finansowanie terapii w trybie RDTL za zasadne.</p> <p>Należy jednak podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 92/2019 z dnia 23 października 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954,</li> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947,</li> <li>•Cabometyx (cabozantinibum), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Problem decyzyjny</p> <p>Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl.,</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl.,</li> <li>• Cabometyx, cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl.,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabozantynibu (CAB) w leczeniu dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego względem sunitynibu (SUN) (badanie CABOSUN). Ponadto w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z sunitynibem (SUN), temsirolimusem (TEM) i pazopanibem (PAZ) poprzez przeprowadzenie metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem dodatkowych komparatorów, tj. sorafenibu (SOR), interferonu alfa (INF),</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003954</p> <p>- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 20 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003947</p> <p>- Cabometyx, Cabozantinibum, tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabl., EAN: 3582186003961</p> <p>Lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” w II linii leczenia (jednym z kryteriów włączenia do programu jest udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokin. Aktualny wniosek dotyczy rozszerzenia finansowania na I linię leczenia.</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Odnaleziono jedno badanie II fazy z randomizacją (CABOSUN, Choueiri 2017), bezpośrednio porównujące kabozatynib z sunitynibem w I linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego (pierwotnie uogólnionego lub nawrotowego) raka nerki oraz przeprowadzono metaanalizę sieciową pośrednio porównującą kabozatynib z temsirolimusem i pazopanibem. Liczebność chorych w tym badaniu była niewielka (79 osób otrzymało kabozatynib). Wyniki badania CABOSUN pokazują istotną statystycznie większą skuteczność terapii kabozatynibem w porównaniu do terapii sunitynibem w zakresie czasu do progresji w grupie pośredniego ryzyka. Zysk w grupie wysokiego ryzyka nie był znamienny statystycznie (Choueiri 2016). Jednocześnie, nie odnotowano różnic w przeżyciach całkowitych między porównywanymi grupami. Podobnie,</p>	<p>interferonu alfa + bevacizumabu (BEV) oraz placebo (PLC). Należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CAB jest ograniczone. Zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT II fazy bezpośrednio porównujące CAB z SUN. W przypadku pozostałych komparatorów, ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio CAB vs PAZ oraz CAB vs TEM, wnioskowanie oparto na wynikach porównania pośredniego. Wyniki porównania bezpośredniego wykazały istotną statystycznie większą skuteczność terapii CAB w porównaniu do terapii SUN w zakresie wydłużenia o ok. 3,3 mies. czasu przeżycia wolnego od progresji dla analizowanych grup tj. całej populacji badania, grupy pośredniego oraz grupy niekorzystnego ryzyka. Natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego. W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie przedstawiono wyniki jedynie dla całej populacji badania i zaobserwowano istotnie statystyczny wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie pacjentów przyjmujących CAB w porównaniu do grupy leczonej SUN. W odsetku CR oraz SD istotne statystycznie różnice nie zostały wykazane.</p> <p>XXX</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu CABOSUN w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozatynib do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: biegunka (73%), zmęczenie (64%) oraz wzrost poziomu AST (60%).</p> <p>XXX.</p> <p>Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest fakt, iż XXX.</p> <p>Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla CAB w ocenianym wskazaniu dojdzie do XXX.</p> <p>Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływa m.in. brak oszacowania dotyczącego XXX.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>XXX. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych stosujących kabozantynib należą biegunka, zmęczenie i wzrost stężenia AST. W badaniu CABOSUN nie oceniono jakości życia pacjentów</p> <p>Uwagi Rady:</p> <p>Najnowsze zalecenia NCCN, w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka w IV stopniu zaawansowania raka nerki, rekomendują w I linii leczenia, a pierwszym miejscu, zastosowanie terapii immunologicznej (niwolumab+ipilimumab lub aksytynib+pembrolizumab), podczas gdy kabozantynib wymieniany jest na 3 pozycji.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2017, 56/2017 oraz 55/2017 z dnia 29 maja 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 33/2017 z dnia 6 czerwca 2017</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 60 mg tabl. Powł. 30 szt.; kod EAN: 3582186003961,</li> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 40 mg tabl. powł. 30 szt., kod EAN: 3582186003954,</li> <li>• Cabometyx (kabozantynib), tabletki, 20 mg tabl. powł. 30 szt., kod EAN: 3582186003947</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową stosowania leku w Polsce. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zwraca uwagę że w zapisach projektu programu lekowego brak jest jednoznacznego odniesienia się do skali MSKCC, co może skutkować niejednorodną kwalifikacją pacjentów do programu: tę część opisu programu należy uściślić. Jednocześnie, kryteria włączenia powinny być zawężone do chorych po nefrektomii</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Cabometyx, kabozantynib - tabletki, 60 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib - tabletki, 40 mg tabl. powł. 30 szt; Cabometyx, kabozantynib - tabletki, 20 mg tabl. powł. 30 szt; w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonej oceny, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cabometyx we wnioskowanym wskazaniu, ale pod warunkiem znaczącego obniżenia kosztów terapii.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie kabozantynibu może zmniejszać ryzyko zgonu o 34% oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby o 49% w porównaniu z ewerolimusem oraz wydłużyć czas do progresji choroby o ponad 40% w porównaniu z aksytynibem. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie bezpośrednie z ewerolimusem oparto na jednym badaniu RCT, którego założenia dot. kwalifikacji pacjentów odbiegają od zapisów wnioskowanego programu lekowego, zaś w przypadku porównania z aksytynibem dokonano porównania pośredniego w postaci metaanalizy sieciowej, co ogranicza wnioskowanie w tym</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>lub z udokumentowanym brakiem możliwości wykonania nefrektomii.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Kabozantynib jest inhibitorem drobnocząsteczkowym, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w II linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki oceniano w badaniu III fazy METEOR (Choueiri 2015, 2016). W ramieniu kontrolnym tego badania stosowano ewerolimus. Wyniki badania METEOR wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantynib oraz 3,9 miesiąca w grupie ewerolimusu. W przypadku przeżycia całkowitego mediana przeżycia w grupie leczonej kabozantynibem wyniosła 21,4 miesiący oraz 16,5 miesiący w grupie leczonej ewerolimusem. W odniesieniu do oceny jakości życia, nie obserwowano istotnych różnic porównując oba ramiona badania. Stosowanie kabozantynibu obciążone jest, jednak, klinicznie istotną toksycznością. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu METEOR, w przypadku grupy pacjentów stosujących kabozantynib należały: biegunka, zmęczenie oraz nudności. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zaliczano ból zlokalizowany w okolicy jamy brzusznej, wysięk w jamie opłucnej, biegunkę, nudności.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kabozantynibu w miejsce ewerolimusu jest bardziej skuteczne lecz droższe. Oszacowany ICUR dla porównania kabozantynibu z ewerolimusem oraz dla porównania pośredniego kabozantynibu z aksytynibem znacznie przekracza próg opłacalności o którym mowa</p>	<p>zakresie z uwagi na charakter samej metody. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na obiecujące efekty w leczeniu raka nerki z wykorzystaniem kabozantynibu.</p> <p>Konieczne jest zwrócenie uwagi na fakt, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w pierwszej linii leczenia raka nerki możliwe jest stosowanie temsyrolimusu u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC. W ramach badań klinicznych włączonych do analizy nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu po niepowodzeniu terapią temsyrolimusem. Zatem brak danych dotyczących takiej ścieżki postępowania, sugeruje na konieczność zawężenia pod tym kątem populacji mogącej stosować lek Cabometyx.</p> <p>Należy także mieć na uwadze, że stosowanie tej technologii może wiązać się z gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z ewerolimusem pod względem występowania m.in. biegunek, zmęczenia, czy nudności, aczkolwiek nie odnotowano różnic w jakości życia pacjentów pomiędzy porównywanymi interwencjami.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Osiągnięte wartości ICUR znacznie przekraczają ustalony próg efektywności.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją kabozantynibu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 14 mln zł i 41,6 mln zł w kolejnych latach finansowania bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy przy tym mieć na uwadze, że przeprowadzone oszacowania dotyczące populacji, która stosować będzie lek, mogą odbiegać od rzeczywistych warunków.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p> <p>Warto także mieć na uwadze, że obecnie w Polsce dostępny, jednak nie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, jest niwolumab, który może</p>

Nr i data wydania	Stanowisko / Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>w ustawie o refundacji,XXX. Terapia niwolumabem w leczeniu raka nerki nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i w ślad za analizą weryfikacyjną AOTM Rada nie odnosi się w niniejszym stanowisku do porównania efektywności kosztowej kabozantynibu i immunoterapii.</p> <p>Na cztery instytucje, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Cabometyx w leczeniu raka nerki 2 agencje (walijska, AWG i irlandzka, NCPE) wydały w 2016 r. rekomendację negatywną. Pozostałe dwie Agencje (NICE w Wielkiej Brytanii, SMC w Szkocji) są aktualnie w trakcie oceny leku Cabometyx. Cabometyx jest obecnie finansowany w 6 krajach UE i EFTA, w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski.</p>	<p>stanowiąc potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analiz przedstawiono porównanie kabozantynib vs. niwolumab, które wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść kabozantynibu w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego. Należy przy tym wskazać, że porównanie przeprowadzono pośrednio przez wspólny komparator, co może ograniczać wnioskowane w tym zakresie. W odniesieniu do efektywności kosztowej dla tego porównania w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS kabozantynib jest terapią dominującą, aczkolwiek należy wziąć pod uwagę, że dla niwolumabu nie została wydana decyzja refundacyjna i możliwe jest jeszcze wdrożenie umowy podziału ryzyka dla tego leku, co może zmienić wnioskowanie w odniesieniu do wyników porównania kabozantynib vs niwolumab.</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; HTA – ocena technologii medycznych; RP – Rada Przejrzystości; RSS – instrument dzielenia ryzyka; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

### 3.2.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla kabozantynibu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Cabometyx®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 27.06.2022 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, FHI/NIPH (*Folkehelseinstituttet/ Norwegian Institute of Public Health*), <https://www.fhi.no/en/>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <https://www.sbu.se/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Cabometyx® we wnioskowanym wskazaniu. W dwóch krajach (Kanada, Wielka Brytania) trwa ocena zgłoszeń dotyczących refundacji kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu dorosłych oraz dzieci w wieku 12 lat i starszych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym lub niekwalifikującym się do terapii jodem radioaktywnym, u których doszło do progresji po wcześniejszej terapii. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Cabometyx® we wnioskowanym wskazaniu.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Francja, HAS	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji



Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Irlandia, NCPE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Kanada, CADTH 2020	Leczenie dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC), który rozwinął się po wcześniejszym leczeniu i którzy są oporni na jod promieniotwórczy lub nie kwalifikują się	brak – proces refundacyjny w toku	nie odnaleziono rekomendacji
Niemcy, IQWiG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, FHI/NIPH	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	Kabozantynib w leczeniu uprzednio leczonego przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy u osób w wieku 12 lat i starszych, gdy radioaktywny jod nie działa lub nie jest odpowiedni	brak (rekomendacja NICE)	Produkt leczniczy oceniany przez NICE (patrz Wielka Brytania, NICE).
Wielka Brytania, NICE	Kabozantynib w leczeniu uprzednio leczonego przerzutowego zróżnicowanego raka tarczycy u osób w wieku 12 lat i starszych, gdy radioaktywny jod nie działa lub nie jest odpowiedni	brak – proces refundacyjny w toku	Wniosek na etapie konsultacji.

### 3.2.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy jest jeden preparat (jedna substancja czynna) – sorafenib [Obwieszczenie MZ].

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 29.

## 3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiedni dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

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

### 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem – brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Najnowsze z odnalezionych wytycznych klinicznych (ESMO 2022, NCCN 2022) wskazują na stosowanie kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym DTC opornym na leczenie RET, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatynibem/sorafenibem). Warto podkreślić, że w obojgu wytycznych wspomniane rekomendacje otrzymały najwyższy stopień zaleceń.

Obecnie w Polsce w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym refundowany jest wyłącznie sorafenib (I linia leczenia), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. [Obwieszczenie MZ]. Tym samym oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla kabozantynibu. Dlatego, biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla kabozantynibu w praktyce klinicznej jest placebo.

### 3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (OS) – konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania;
- wyniki końcowe dotyczące objawów – samoocena wyników leczenia przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*); badania randomizowane zaślepienie;
- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) – surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- odsetek odpowiedzi obiektywnych – surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- odpowiedź całkowita – surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu; PFS) lub czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*) – surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- ocena jakości życia [FDA 2018].

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji,
- przeżycie całkowite,
- odpowiedź na leczenie:
  - obiektywna odpowiedź na leczenie (OR, ang. *objective response*),
  - całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*),
  - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
  - stabilna postać choroby (SD, ang. *stable disease*),
  - postępująca postać choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- czas do odpowiedzi (TTR, ang. *median time to response*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *median duration of response*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- dowolne zdarzenie niepożądane,
- działania niepożądane,
- poważne działania niepożądane,
- zgon z powodu progresji choroby,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.

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

### **3.5 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu (Cabometyx®) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem
Interwencja (I)	kabozantynib
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie,</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie,</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie,</li> <li>• stabilna postać choroby,</li> <li>• postępująca postać choroby,</li> </ul> czas do odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie; bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowolne zdarzenie niepożądane,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• poważne działania niepożądane,</li> <li>• zgon z powodu progresji choroby,</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z DTC.</li> </ul>
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

## 5 Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 18. Siła zaleceń wg PTN 2018.

	Siła zalecenia SoR (ang. <i>Strenght of Recommendation</i> )	Interpretacja kliniczna
G1	Silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych. Stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta.	To zalecenie można zastosować bez żadnych wątpliwości. Przyniesie ono korzyść w stosunku do większości chorych i w większości przypadków.
G2	Słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego. Stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.	Ten stopień zalecenia oznacza, że lekarz leczący musi analizować, czy jego pacjent odniesie korzyść z tego zalecenia. W analizie należy uwzględnić jakość danych, na których zalecenie jest oparte, oraz sytuację chorego. Lekarz leczący winien także właściwie ocenić swoje kompetencje w podejmowaniu decyzji.

Źródło: PTN 2018

Tab. 19. Jakość dowodów wspierających zalecenie wg PTN.

	Jakość dowodów wspierających zalecenie QoE (ang. <i>Quality of Evidence</i> )
+++	Wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ) lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji
++	Umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM (ang. <i>evidence based medicine</i> ) niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski
+	Niska jakość danych, otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych
PolCon	Brak bezpośrednich danych, dokumentujących sytuację polską. Stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podajemy liczbę Ekspertów, która poparta przedstawione stwierdzenie)

Źródło: PTN 2018

Tab. 20. Poziom dowodów wg ESMO.

Poziom dowodów	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrej jakości randomizowanych badań bez heterogeniczności
II	małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

Poziom dowodów	Definicja
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Źródło: ESMO 2019

Tab. 21. Stopień zaleceń wg ESMO.

Stopień zaleceń	Definicja
A	mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
C	niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie rekomendowane
D	umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, generalnie nie zalecane
E	mocne dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, nigdy nie zalecane

Źródło: ESMO 2019

Tab. 22. Stopień zaleceń wg NCCN.

Stopień zaleceń	Definicja
1	rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
2A	rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
2B	rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa
3	rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa

Źródło: NCCN 2019

Tab. 23. Poziom dowodów wg BTA.

Poziom dowodów	Definicja
1	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego
2	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne kontroli przypadków lub badań kohortowych. Wysokiej jakości kontrola przypadków lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy Dobrze przeprowadzone badania kontrolne przypadków lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy

Poziom dowodów	Definicja
	Badania kontrolne lub kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu lub stronniczości oraz istotnym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy
3	Badania nieanalityczne, m.in. opisy przypadków, serie przypadków
4	Opinie ekspertów

Źródło: BTA 2014

Tab. 24. Stopień rekomendacji wg BTA.

Stopień rekomendacji	Definicja
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio stosowanych do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników
B	Zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+
C	Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2+, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++
D	Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+

Źródło: BTA 2014

Tab. 25. Siła rekomendacji wg SEOM.

Siła rekomendacji	Definicja
A	Dobre dowody na poparcie zalecenia dotyczącego stosowania
B	Umiarkowane dowody potwierdzające zalecenie stosowania
C	Słabe dowody na poparcie zalecenia
D	Umiarkowane dowody na poparcie zalecenia przeciwko stosowaniu
E	Dobre dowody na poparcie zalecenia przeciwko używaniu

Źródło: SEOM 2019

Tab. 26. Jakość dowodów wg BTA.

Jakość dowodów	Definicja
I	Dowody z $\geq 1$ prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania
II	Dowody z $\geq 1$ dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych (najlepiej z $>1$ ośrodka); z wielu serii przypadków; lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów
III	Dowody z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji eksperckich

Źródło: BTA 2014



**Tab. 27. Siła rekomendacji dowodów wg ATA.**

Siła rekomendacji	Stosunek korzyści do ryzyka
Silna rekomendacja	Korzyści wyraźnie przeważają nad szkodami i obciążeniami lub odwrotnie.
Słaba rekomendacja	Korzyści ściśle zrównoważone ze szkodami i obciążeniami.
Brak rekomendacji	Nie można określić stosunku korzyści do ryzyka.

*Źródło: ATA 2016*

**Tab. 28. Siła dowodów wg ATA.**

Siła rekomendacji i jakości dowodów	Definicja	Interpretacja
<b>Silna rekomendacja</b>		
Dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub liczne dowody z badań obserwacyjnych	Może dotyczyć większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń
Dowody średniej jakości	RCT z ważnymi ograniczeniami lub mocne dowody z badań obserwacyjnych	Może dotyczyć większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń
Dowody niskiej jakości	Badania obserwacyjne / opisy przypadków	Może się zmienić, gdy dostępne będą dowody wyższej jakości
<b>Słaba rekomendacja</b>		
Dowody wysokiej jakości	RCT bez istotnych ograniczeń lub liczne dowody z badań obserwacyjnych	Najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub stanu pacjentów
Dowody średniej jakości	RCT z ważnymi ograniczeniami lub mocne dowody z badań obserwacyjnych	Najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub stanu pacjentów
Dowody niskiej jakości	Badania obserwacyjne / opisy przypadków	Inne alternatywy mogą być równie rozsądne
<b>Niewystarczające dowody</b>		
Niewystarczające dowody	Dowody sprzeczne, słabej jakości lub brak dowodów.	Niewystarczające dowody do rekomendacji za lub przeciw

*Źródło: ATA 2016*

## 6 Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w programie B.119 – na dzień 1 listopada 2022 r.

Tab. 29. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – na dzień 1 listopada 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]
Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 szt.	05909990588169	2021-07-01	2 lata	13 242,96	13 905,11	13 905,11

CHB – cena hurtowa brutto; LF – limit finansowania; PLN – polski złoty; UCZ – urzędowa cena zbytu.

## 7 Aneks 3. Program lekowy

W Tab. 30 przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)”.







<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat zaleceń dotyczących postępowania w opornym na terapię jodem radioaktywnym, zaawansowanym/przerzutowym, zróżnicowanym raku tarczycy [ESMO 2022].....	17
---	----



# Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 (VIII edycja). .....	9
Tab. 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego.....	10
Tab. 3. Klasyfikacja WHO guzów tarczycy. ....	11
Tab. 4. Klasyfikacja ryzyka nawrotu raka brodawkowego lub pęcherzykowego tarczycy wg ATA 2015. ....	12
Tab. 5. Liczba zachorowań oraz zgonów na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) wśród osób dorosłych w Polsce w latach 1999-2019 wg danych KRN. ....	14
Tab. 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	18
Tab. 7. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy tarczycy (ICD-10 C73) wśród osób dorosłych w Polsce w latach 1999-2019 wg danych KRN. ....	26
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	28
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	28
Tab. 10. Działanie niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii [ChPL Cabometyx]. ....	30
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.....	32
Tab. 12. Wnioskowane wskazanie.....	33
.....	35
.....	36
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii kabozantynibem. ....	37
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Cabometyx® we wnioskowanym wskazaniu. ....	55
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	60
Tab. 18. Siła zaleceń wg PTN 2018. ....	61
Tab. 19. Jakość dowodów wspierających zalecenie wg PTN.....	61
Tab. 20. Poziom dowodów wg ESMO. ....	61
Tab. 21. Stopień zaleceń wg ESMO. ....	62
Tab. 22. Stopień zaleceń wg NCCN. ....	62
Tab. 23. Poziom dowodów wg BTA. ....	62
Tab. 24. Stopień rekomendacji wg BTA. ....	63
Tab. 25. Siła rekomendacji wg SEOM.....	63
Tab. 26. Jakość dowodów wg BTA. ....	63
Tab. 27. Siła rekomendacji dowodów wg ATA. ....	64
Tab. 28. Siła dowodów wg ATA. ....	64

Tab. 29. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – na dzień 1 listopada 2022 r.....	65
Tab. 30. Program lekowy: „LECZENIE PACJENTÓW Z POSTĘPUJĄCYM, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI, ZRÓŻNICOWANYM (BRODAWKOWATYM/PĘCHERZYKOWYM/OKSYFILNYM - Z KOMÓREK HÜRTHLE’A) RAKIEM TARCZYCY, OPORNYM NA LECZENIE JODEM RADIOAKTYWNYM (ICD-10 C 73)”.....	67

# Bibliografia

- AACE/ACE/AME 2016** Gharib H., Papini E., Garber JR., Duick DS., Harrell RM., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P., on behalf of the AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 update appendix. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 1):1-60.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- ATA 2016** Haugen BR., Alexander EK., Bible KC., Doherty GM., Mandel SJ., Nikiforov YE., Pacini F., Randolph GW., Sawka AM., Schlumberger M., Schuff KG., Sherman SI., Sosa JA., Steward DL., Tuttle RM., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID.* 2016;26(1):1-133.
- Brose 2011** Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebocontrolled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RaI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC cancer.* 2011;11:349
- Brose 2014** Brose M S, Nutting C M, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong Y K, Sherman S I, Smit J W A, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnár I, Schlumberger M J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014; 384(9940):319-328
- BTA 2014** Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, Gilbert JA, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold KL, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR. Guidelines for the management of thyroid cancer. Third edition. British Thyroid Association. 2014.
- ChPL Cabometyx** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf), ostatni dostęp: 2022.06.14.
- COSMIC-311** Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8):1126-1138.
- Davies 2006** Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006; 295(18):2164-7.
- ESMO 2019** Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30:1856-1883.
- ESMO 2022** Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology;* 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>.
- ETA 2019** Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up

- of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2019;8:227-245.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
- Fullmer 2021** Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:720723.
- Jarząb 2021** Jarząb B., Płaczkiewicz-Jankowska E. Rak tarczycy. 2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.9.5.>, ostatni dostęp: 2022.06.14.
- Komunikat MZ 2022** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych7>, ostatni dostęp: 2022.06.15.
- Krajewska 2019** Krajewska J. Autoreferat. Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej. 2019.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/>, ostatni dostęp: 2022.06.14.
- KRN\_tarczycza** Krajowy Rejestr Nowotworów. Tarczycza. <http://onkologia.org.pl/rak-tarczycy/>, ostatni dostęp: 2022.06.14.
- NCCN 2022** Haddad RI., Bischoff L., Ball D., Bernet V., Blomain E., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma, Version 2.2022 – May 5, 2022.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>, ostatni dostęp: 2023.05.17
- Pizzato 2022** Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S., The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *The Lancet* 2022; 10(4): 264-272
- PTN 2018** Jarząb B., Dedecjus M., Słowińska-Klencka D. et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (1): 34-74.
- PTN 2022** Jarząb B., Dedecjus M., Lewiński A. et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients – Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update. *Endokrynol Pol* 2022; 73 (2): 173-239
- Robbins 2006** Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(2):498-505.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Schlumberger 2012** Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology*. 2012; 166(1):5-11.
- SEOM 2020** Gallardo E., Medina J., Sánchez J.C., Viúdez A., Grande E., Porras I., Ramón y Cajal T., Trigo J., Iglesias L., Capdevila J. SEOM clinical guideline thyroid cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology*. 2020;22:223-235.
- Sprawozdanie NFZ 2021** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>, ostatni dostęp: 2022.06.14.
- Tumino 2017** Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:312.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- WHO 2017** Bychkov A. WHO classification. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>, ostatni dostęp: 2022.06.28.
- Wysocki 2017** Wysocki W. Nowotwory złośliwe tarczycy (rak tarczycy). 2017. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162017,nowo-twory-zlosliwe-tarczycy-rak-tarczycy>, ostatni dostęp: 2022.06.14.