



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leku Cometriq (kabozantynib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie raka rdzeniastego tarczycy  
kabozantynibem (ICD-10 C73)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-14/2015

Data ukończenia: 29 maj 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: TMC Pharma Services Ltd.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem TMC Pharma Services Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** TMC Pharma Services Ltd.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

## Wykaz skrótów

131-I MIBG	– metajodobenzylguanidyna znakowana jodem I-131
AEs	– (ang. <i>Adverse Events</i> ), zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	– Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AHS	– ang. <i>Alberta Health Services</i>
ALT	– (ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ), aminotransferaza alaninowa
APD	– analiza problemu decyzyjnego
AST	– (ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ), aminotransferaza asparaginianowa
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
AWSMG	– ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAC	– biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BIA	– (ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ), analiza wpływu na budżet
BSC	– (ang. <i>Best Supportive Care</i> ), najlepsze leczenie wspomagające
BTA	– ang. <i>British Thyroid Association</i>
CABO	– kabozantynib
CEA	– ang. <i>Carcino-Embryonic Antigen</i>
CHMP	– (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ), Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>Confidence Interval</i> ), przedział ufności
CRD	– ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CTCAE	– (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) – Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych
EAN	– ang. <i>European Article Number</i>
ECOG	– (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ), skala sprawności ECOG
EFTA	– (ang. <i>European Free Trade Association</i> ), Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EKG	– badanie elektrokardiograficzne
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i> ), Europejska Agencja ds. Leków
ESMO	– ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
ETA	– ang. <i>European Thyroid Association</i>
FDA	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ), amerykańska agencja ds. żywności i leków
GGN	– górna granica normy
CHB	– cena hurtowa brutto
HAS	– (fr. <i>Haute Autorite de Santé</i> ), francuska agencja HTA
HR	– (ang. <i>Hazard Ratio</i> ), hazard względny
HTA	– (ang. <i>Health Technology Assessment</i> ) - ocena technologii medycznych
IARC	– ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICD-10	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ), Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	– (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INAHTA	– ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	– niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRC	– (ang. <i>An Independent Review Committee</i> ), Niezależny Komitet Radiologiczny
ITT	– (ang. <i>Intention-To-Treat</i> ) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP	– Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	– Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	– (ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> ), dehydrogenaza mleczanowa
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LYG	– (ang. <i>Life Years Gained</i> ), zyskane lata życia
MD	– (ang. <i>Mean Difference</i> ), różnica średnich
MEN 2	– ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia Type 2</i>
MET	– białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów
MR	– badanie rezonansu magnetycznego
mRECIST	– ang. <i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
MTC	– ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i>
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
n	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	– liczba pacjentów w grupie
NCCN	– ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	– (ang. <i>New York Heart Association</i> ), Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OR	– (ang. <i>Odds Ratio</i> ), iloraz szans
OS	– (ang. <i>Overall Survival</i> ), przeżycie całkowite
OUN	– Ośrodkowy Układ Nerwowy
p	– (ang. <i>p-value</i> ), współczynnik istotności statystycznej
PFS	– (ang. <i>Progression-Free Survival</i> ), przeżycie wolne od progresji
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PLC	– placebo

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

<b>PP</b>	– (ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ), analiza zgodna z zaplanowanym protokołem leczenia
<b>PTOK</b>	– Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	– (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> ), lata życia skorygowane o jakość
<b>RAS</b>	– ang. <i>Rat Sarcoma Viral Oncogene</i>
<b>RB</b>	– (ang. <i>Relative Benefit</i> ), korzyść względna
<b>RCT</b>	– (ang. <i>Randomized Control Trial</i> ), randomizowane badanie z grupą kontrolną
<b>RDI</b>	– (ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ), względna intensywność dawki
<b>RECIST</b>	– ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
<b>RET</b>	– ang. <i>Rearranged During Transfection</i>
<b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b>	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
<b>RR</b>	– (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> ), ryzyko względne
<b>RRT</b>	– rak rdzeniasty tarczycy
<b>RTG</b>	– badanie rentgenograficzne
<b>RTK</b>	– (ang. <i>Receptor Tyrosine Kinase</i> ), receptorowa kinaza tyrozynowa
<b>SEEN/GETHI</b>	– ang. - <i>Spanish Society of Endocrinology</i> oraz <i>Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors</i>
<b>SMC</b>	– ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TIA</b>	– (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i> ), przejściowe objawy niedokrwienne
<b>TSH</b>	– (ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> ), hormon tyreotropowy
<b>UE</b>	– Unia Europejska
<b>URPL</b>	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	– badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>VEGF</b>	– (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ), czynnik wzrostu śródbłonki naczyniowej
<b>WHO</b>	– (ang. <i>World Health Organization</i> ), Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	– (ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ), różnica średnich ważonych

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	8
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	39
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>40</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	40
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	45
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	47
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
4.6. Obliczenia Agencji.....	49
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>50</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	53

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	53
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>56</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>57</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	57
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>58</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>58</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>67</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

PLA.4600.33.2015.6.JOS  
27.03.2015 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę),  
kod EAN: 5909991185732

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

TMC Pharma Services Ltd.

Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate, Fleet Road, Hartley Wintney, Hampshire, RG27 8AS, Wielka Brytania.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

TMC Pharma Services Ltd.

Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate, Fleet Road, Hartley Wintney, Hampshire, RG27 8AS, Wielka Brytania.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2015 r., znak PLA.4600.33.2015.6.JOS dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), kod EAN: 5909991185732,

we wskazaniu: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 24 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-14/KC/2015. Następnie pismem z dnia 27 kwietnia 2015 r., znak PLA.4600.30.3.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 12 maja 2015 r., pismem znak PLR.4600.30.4.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia do analiz załączonych do wniosku.

Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKTOWANE], Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- [REDAKTOWANE], Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- [REDAKTOWANE], Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- [REDAKTOWANE], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Cometriq (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- [REDAKTOWANE], Stosowanie produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, maj 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak.



## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak rdzeniasty tarczycy – RRT (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC) zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, które stanowią rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Jest to nowotwór, wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, zwanych również komórkami C. Komórki C pochodzą z grzebienia nerwowego i są odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny. Rak rdzeniasty tarczycy najczęściej jest zlokalizowany w środkowo-górnej części bocznych płatów tarczycy, gdzie nagromadzenie komórek okołopęcherzykowych jest największe. Najczęściej rozpoznawany jest przypadkowo w związku z leczeniem operacyjnym z powodu wystąpienia pojedynczego guzka lub wola wieloguzkowego tarczycy. Rzadziej rak rdzeniasty tarczycy jest diagnozowany w wyniku biopsji aspiracyjnej bezobjawowego guzka tarczycy.

Źródło: Gryczyńska 2005, Herman 2011, Jarzab 2011, Krysiak 2008

### Epidemiologia

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego występują stosunkowo rzadko. Rak tarczycy znajduje się mimo to wśród dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. W 2008 roku w Polsce odnotowano w Krajowym Rejestrze Nowotworów blisko 2000 nowych zachorowań na raka tarczycy, a wzrost zapadalności na przestrzeni 10 lat wyniósł 50%.

Celem analizy „Rak tarczycy w populacji śląskich kobiet” było uchwycenie dynamiki zmian w zachorowalności na raki tarczycy wśród śląskich kobiet w ciągu 10-lecia (lata: 1999–2008). W populacji woj. śląskiego rozpoznano w okresie wspomnianych 10 lat, ogółem wśród kobiet i mężczyzn, 2 220 przypadków raka tarczycy o zróżnicowanych typach histopatologicznych. Zidentyfikowano 131 przypadków zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy, w tym 97 u kobiet (N=1860) i 34 (N=360) u mężczyzn. Odsetek zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy w analizowanym okresie czasu wśród kobiet i mężczyzn wynosił więc odpowiednio: 5,2% i 9,4%.


Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce (lata 2006–2010) rocznie odnotowuje się średnio 1 979 przypadków zachorowań na raka tarczycy. Rak rdzeniasty tarczycy stanowi od 5–8% (wg innych źródeł 5-10%) wszystkich nowotworów tarczycy i w 80% (niektóre źródła podają wartości z zakresu 70-80%) przypadków bywa rakiem sporadycznym. Na podstawie powyższych danych można przypuszczać, że potencjalna średnia liczba chorych na RRT w Polsce może wahać się między 99 a 198 przypadków rocznie. Największy odsetek zachorowań obserwuje się u osób w 5. oraz 6. dekadzie życia.

W Europie diagnozuje się 1500-2000 nowych przypadków zachorowań na raka rdzeniastego tarczycy rocznie. Jego rozpowszechnienie to 0,10-0,22 przypadków na 1 000 000 osób. Według tego samego źródła, w Europie rocznie jest 400-500 osób z zaawansowaną postacią lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Opinie ekspertów, którzy przekazali swoje stanowisko Agencji, dotyczące liczby osób kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego, zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opinie ekspertów Agencji dotyczące epidemiologii raka rdzeniastego tarczycy

Ekspert	Oszacowanie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem
Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Liczba chorych z rozpoznaniem MTC w Polsce w okresie roku może wynosić około 80-100 nowych przypadków tegoż raka. Wystąpienie nieoperacyjnych przerzutów odległych może dotyczyć około 20% z tych chorych. Dotychczas chorzy z nieoperacyjnym aktywnym MTC kwalifikowani byli do terapii w ramach chemioterapii niestandardowej, tak więc liczba chorych, którzy zostaliby objęci procedurą kwalifikacyjną do leczenia po wprowadzeniu refundacji, nie powinna przekraczać 20-30 chorych. Z uwagi, że podstawowym kryterium kwalifikacji jest stwierdzenie obecności mutacji RET M918T, liczba chorych poddanych terapii będzie jeszcze mniejsza. Wartość ta jest oszacowaniem własnym”.
	„Oszacowanie własne: W pierwszym roku programu około 50-60 chorych, następnie około 20 nowych chorych rocznie”.
	„Liczba pacjentów z nowo rozpoznanym RRT w Polsce nie przekracza 100/rok. W polskiej populacji sporadycznych RRT najczęstszą mutacją jest RET M918T, występując u ok. 50% badanych. Uogólniona choroba nowotworowa dotyczy 20-30% z powyższej grupy. Stąd realna liczba pacjentów korzystających z programu lekowego z zastosowaniem kabozantynibu nie powinna przekraczać 20 osób. Oczywiście, część pacjentów może być obecnie w ramach badań klinicznych leczonych innymi inhibitorami kinaz i być kwalifikowanymi do terapii kabozantynibem jako drugą linią terapeutyczną, stąd możliwe są okresowe wahnięcia liczby pacjentów włączanych do potencjalnego programu lekowego. Oszacowania własne”.

Ekspert	Oszacowanie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem
	<p>„Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, iż w latach 2009 – 2012 zanotowano gwałtowny wzrost zachorowań na raka tarczycy (2027 przypadków w 2009 roku, 2641 w 2012 roku) w stosunku do lat poprzednich. Biorąc pod uwagę czynniki środowiskowe oraz fakt starzenia się społeczeństwa polskiego, można przyjąć, że w ciągu najbliższych lat ta tendencja wzrostowa się utrzyma na podobnym poziomie. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz statystyczne obliczenia IARC dla raka tarczycy oraz niemonotoniczny wzrost zachorowań na nowotworu tarczycy u polskich pacjentów, można oszacować, iż w roku bieżącym rak tarczycy może wystąpić u około 3700 pacjentów. Oszacowanie to jest oszacowaniem własnym (...)</p> <p>Rdzeniasty rak tarczycy diagnozowany jest u około 5 – 8% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową gruczołu tarczowego. Stanowią to może grupę pacjentów liczącą od 180 do 300 pacjentów w ciągu roku.</p> <p>Pięcioletni okres przeżyć zależy od stadium zaawansowania rdzeniastego raka tarczycy. W przypadku I i II stadium, wskaźnik pięcioletnich przeżyć wynosi od 98% do 100% (leczenie tradycyjne – chirurgiczne). W przypadku III i IV stadium, wskaźnik ten wynosi od 81% do 23%, odpowiednio. Wskaźnik 10-letniego okresu przeżycia, gdy rdzeniasty rak tarczycy ograniczony jest tylko do gruczołu tarczowego, wynosi 95,6%. Wielkość ta maleje do 75,5% u pacjentów z lokalnymi przerzutami nowotworu i do 40% u pacjentów z chorobą rozlaną. Biorąc pod uwagę najgorszy z możliwych scenariuszy: 300 pacjentów rocznie ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, z czego 60% pacjentów z nawracającą chorobą lub z chorobą rozlaną nie osiąga 10-letniego okresu przeżycia, jak również fakt, iż charakterystyczna mutacja RET może dotyczyć 95% pacjentów, można oszacować, iż nowoczesnej terapii celowanej z wykorzystaniem wnioskowanej technologii Cometriq, będzie potrzebowało około 170 pacjentów rocznie”.</p>

Źródło: Barczyński, Galofre 2015, Gryczyńska 2005, Herman 2011, Korespondencja z ekspertami, KRN 2015, Lerch 2012, NCCN 2013  
Zemła 2011

### Etiologia i patogeneza

Etiologia nowotworów tarczycy nie jest do końca jasna. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia raka tarczycy są: niedobór jodu (endemia wola, rak pęcherzykowy tarczycy), nadmiar jodu (rak brodawkowy), aktywacja onkogenów m.in. RAS (ang. *Rat Sarcoma Viral Oncogene*) czy RET (ang. *Rearranged During Transfection*) oraz inaktywacja genów supresorowych (np. p53) czy występowanie czynników wzrostowych i ich receptorów (rak rdzeniasty, raki zróżnicowane tarczycy). Są to również działanie promieniowania jonizującego, skażeń radioaktywnych oraz niektóre przebyte choroby tarczycy. W 20–30% przypadków rak rdzeniasty tarczycy jest uwarunkowany genetycznie, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący i wiąże się z mutacją germinálną protoonkogenu RET. U około 98% pacjentów z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą typu 2 (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*, MEN 2) mutacja genu RET występuje w eksonie 5, 8, 10, 11, 13, 14 lub 16. W innej publikacji odnaleziono informację, że 75% osób z rakiem rdzeniastym tarczycy ma postać sporadyczną, natomiast pozostałe przypadki (ok. 25%) to postać dziedziczna występująca jako rodzinny rak rdzeniasty tarczycy lub w skojarzeniu z innymi endokrynopatiami, tworząc zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A (MEN 2A) lub typu 2B (MEN 2B).

Zespół MEN 2A (choroba Sipple'a – rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, hiperplazja przytarczyc) powstaje w wyniku zarodkowych mutacji protoonkogenu RET w części genu kodującej domenę cysteinową. W zespole MEN 2B oprócz raka rdzeniastego tarczycy stwierdza się również guz chromochłonny oraz mnogie nerwiaki. Zespół ten jest związany z mutacją genu RET918, która w tym zespole jest odnajdywana u 95% chorych (ekson 16, kodon 918). Mutacje wykrywane są również u pacjentów ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy, jednak występują one u około 30% pacjentów (ekson 13 i 16 w kodonie 918).

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

Źródło: Griebeler 2013, Herman 2011, Krysiak 2012, Lerch 2012, Pacini 2010, Zemła 2011

### Obraz kliniczny

Osoby cierpiące na raka rdzeniastego tarczycy zazwyczaj nie mają żadnych charakterystycznych objawów i zgłaszają się do lekarza z wyczuwalnym guzkiem, który jest jednak nie do odróżnienia od pozostałych guzków tarczycy. Ból, dysfagia czy też chrypka to objawy, które stwierdza się rzadko. Z kolei objawy takie jak ból kości czy biegunka najczęściej występują u pacjentów z odległymi przerzutami. Etiologia biegunek może być związana z wydzielaniem kalcytoniny, która jest wytwarzana przez komórki C tarczycy.

Źródło: Krysiak 2012, Thornton 2012

## Klasyfikacja

Istnieją cztery podstawowe, histopatologiczne rodzaje raka tarczycy:

- rak brodawkowaty (ang. *Papillary Carcinoma*), włączając wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego (ang. *Follicular Variant of Papillary Carcinoma*),
- rak pęcherzykowy (ang. *Follicular Carcinoma*), włączając raka wywodzącego się z komórek Hürthle'a (ang. *Hürthle Cell Carcinoma*),
- **rak rdzeniasty** (ang. *Medullary Carcinoma*),
- rak niezróżnicowany inaczej anaplastyczny (ang. *Undifferentiated (Anaplastic) Carcinoma*).

W rozpoznaniu raka tarczycy na ogół stosowana jest klasyfikacja przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

Tabela 2. Klasyfikacja raka tarczycy wg WHO stosowana w trakcie jego rozpoznania

Lp.	Guz
1.	Guzy nabłonkowe
1.1.	łagodne: gruczolak pęcherzykowy, inne gruczolaki
1.2.	złośliwe
1.2.1.	rak pęcherzykowy minimalnie inwazyjny, rak pęcherzykowy wysoce inwazyjny (w tym rak wyspowy), odmiany cytologiczne – oksyfilny, jasnokomórkowy
1.2.2.	rak brodawkowaty klasyczny, odmiany (mikrorak, otorebkowany, pęcherzykowy, oksyfilny, z rozległym stwardnieniem)
1.2.3.	<b>rak rdzeniasty klasyczny, rak rdzeniasty dziedziczny i rozrost komórek C</b>
1.2.4.	rak niezróżnicowany
1.2.5.	inne, rak śluzotwórczy, rak płaskonabłonkowy, rak śluzowo-naskórkowy
2.	Guzy nie nabłonkowe, złośliwy śródbłonniak krwionośny
3.	Chłoniaki złośliwe
4.	Guzy różne, guzy przytarczyc, przyzwojak niechromochłonny, guzy wrzecionowatokomórkowe wytwarzające śluz potworniaki
5.	Guzy wtórne
6.	Guzy niesklasyfikowane

Źródło: Jarzab 2003, NCCN 2013

## Diagnostyka

W zakresie przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania u chorego z rozpoznanym lub podejrzanym nowotworem tarczycy należy wykonać:

- badanie ultrasonograficzne (USG) szyi z objęciem szyi i węzłów chłonnych oraz biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC),
  - ocenę stężenia kalcytoniny w surowicy krwi, badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach.
- W celu oceny stanu hormonalnego i ryzyka powikłań należy również ocenić stężenie tyreotropiny (TSH), oznaczyć stężenie wapnia zjonizowanego oraz wykonać badanie laryngologiczne.

Raka rdzeniastego tarczycy rozpoznaje się na podstawie występowania bardzo dużego stężenia kalcytoniny w surowicy. Znaczne zwiększenie stężenia kalcytoniny w surowicy u chorego z guzkiem tarczycy jest praktycznie jednoznaczne z rozpoznaniem raka rdzeniastego. Kalcytonina jest bardzo czułym i swoistym markerem tego nowotworu.

W niektórych przypadkach w rozpoznaniu raka rdzeniastego tarczycy znaczenie może mieć również wynik badania bioptycznego.

Źródło: Herman 2011, Krysiak 2012, Szczeklik 2014

## Leczenie i cele leczenia

W leczeniu raka rdzeniastego tarczycy podstawowe znaczenie ma wycięcie całej tarczycy i węzłów chłonnych szyjnych, co jednak w ok. 50% przypadków nie normalizuje stężenia kalcytoniny w surowicy (jej źródłem są wówczas na ogół mikroprzerzuty w węzłach chłonnych lub w wątrobie). Z uwagi na duże prawdopodobieństwo choroby dziedzicznej zawsze należy przeprowadzić badanie w kierunku mutacji zarodkowej protoonkogenu *RET* w DNA izolowanym z limfocytów krwi obwodowej. Wykrycie i scharakteryzowanie mutacji genu *RET* nakazuje badanie w kierunku tej mutacji u wszystkich członków rodziny chorego, szczególnie u krewnych I stopnia, a wykazanie nosicielstwa mutacji stanowi wskazanie do profilaktycznej operacji tarczycy z uwagi na duże ryzyko rozwoju raka rdzeniastego.

Zalecenia dotyczące terapii nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy zostały opisane w rozdziale 1.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu* niniejszej AWA.

Źródło: Szczeklik 2014

## Przebieg naturalny i rokowanie

Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się zmiennym rokowaniem. Około 80–95% chorych na raka rdzeniastego tarczycy przeżywa co najmniej 5 lat od rozpoznania. Wskaźnik 10-letniego przeżycia osób z rakiem rdzeniastym tarczycy wynosi 75%. Zależy on jednak od rozprzestrzenienia choroby nowotworowej i wg innego odnalezionej źródła wskaźnik ten wynosi: 95% dla pacjentów z guzami ograniczonymi do

tarczycy, natomiast u chorych z odległymi przerzutami obecnymi w momencie rozpoznania, 10-letnie przeżycie ocenia się na 40%. Do najbardziej stałych czynników wpływających na rokowanie należą stopień zaawansowania choroby i wiek pacjenta w momencie postawienia diagnozy. Niezwykle istotnym i często podkreślanym aspektem jest konieczność wczesnego wykrywania przypadków tego rodzaju nowotworu – zarówno postaci sporadycznych, jak i dziedzicznych. 10-letnie przeżycie chorych na raka rdzeniastego tarczycy, u których nowotwór rozpoznano w I lub II stadium zaawansowania sięga 90–100%. Z kolei 55–85% chorych, u których raka rdzeniastego tarczycy zdiagnozowano w III stadium zaawansowania choroby i 20–55% chorych zdiagnozowanych w IV stadium zaawansowania nowotworu osiąga 10-letnie przeżycie.

Źródło: Griebeler 2013, Lerch 2012, NCCN 2013, Thornton 2012, Veelen 2009

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), kod EAN: 5909991185732
<b>Droga podania</b>	Doustna.
<b>Mechanizm działania</b>	„Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib był badany pod kątem działania hamującego względem szeregu kinaz, i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3)”.

Źródło: Zlecenie MZ, ChPL Cometriq

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	21.03.2014 r.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Leczenie lekiem Cometriq powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zalecana dawka leku Cometriq wynosi 140 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 80 mg w kolorze pomarańczowym i trzech kapsułek 20 mg w kolorze szarym. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub od momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg. Należy się spodziewać, że większość pacjentów leczonych lekiem Cometriq będzie wymagała jednej lub więcej korekt dawek (redukcji i/lub przerwania stosowania) z uwagi na toksyczność. Z tego względu w trakcie pierwszych 8 tygodni terapii pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Działania podejmowane w przypadku podejrzanego działania niepożądanego mogą wymagać czasowego przerwania i/lub redukcji dawki leku Cometriq. Kiedy konieczna jest redukcja dawki, zaleca się obniżyć ją do 100 mg/dobę (...), a następnie do 60 mg/dobę (...). Przerwanie dawkowania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższej wg Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta. Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta. Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie dokonywać oceny stanu pacjenta przez pierwsze 8 tygodni leczenia, aby określić czy zmiana dawki jest uzasadniona (...)”.
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	„Lek Cometriq jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. W przypadku pacjentów, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszej korzyści”.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, m.in. celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana, glikolan skrobi sodowy.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	TAK

Źródło: ChPL Cometriq

Produkt leczniczy Cometriq został zarejestrowany przez FDA dnia 29 listopada 2012 r.

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm330213.htm> (data dostępu: 22.05.2015 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Źródło: Dokumentacja wniosku

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	„Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego oraz z obecnością przerzutów odległych jako leczenie I rzutu lub II rzutu u pacjentów opornych na inny inhibitor kinazy tyrozynowej,</li> <li>▪ stwierdzenie obecności mutacji RET M918T,</li> <li>▪ udokumentowana radiologicznie progresja choroby, spełniająca kryteria RECIST w przeciągu 14 miesięcy przed przystąpieniem do leczenia lub czas podwojenia stężenia kalcytoniny w surowicy krwi poniżej 24 miesięcy,</li> <li>▪ obecność zmian mierzalnych w badaniach obrazowych (wg RECIST 4.1) lub obecność przerzutów do kości,</li> <li>▪ dostępne dane o pomiarze stężenia kalcytoniny (co najmniej 4 pomiary w ciągu ostatnich 2 lat) – warunek może być uchylony u chorych z zaawansowaną progresywną chorobą i krótkim okresem obserwacji,</li> <li>▪ wiek powyżej 18 r.ż.,</li> <li>▪ stan sprawności w stopniu 0-1 wg kryteriów ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, skala sprawności ECOG),</li> <li>▪ adekwatna funkcja szp ku kostnego: liczba granulocytów &gt; 1500/mm<sup>3</sup>, liczba płytek krwi &gt; 100 000/mm<sup>3</sup>, stężenie hemoglobiny &gt; 9 g/dl,</li> <li>▪ adekwatna funkcja wątroby: stężenie bilirubiny &lt; 1,5 x GGN (górną granicą normy) – z wyłączeniem chorych z rozpoznaniem zespołu Gilberta, aktywność aminotransferaz AlAT i AspAT &lt; 2,5 x GGN,</li> <li>▪ adekwatna funkcja nerek: stężenie kreatyniny &lt; 1,5 mg/dl, wskaźnik białko/kreatynina w moczu dobowym &lt; 1,</li> <li>▪ zgodna na stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym i wszystkich mężczyzn w trakcie terapii i przez 4 miesiące po jej zakończeniu; pacjenci i pacjentki oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Powinno się je stosować w połączeniu z inną metodą, taką jak metoda barierowa,</li> <li>▪ w przypadku pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu lub uciskających na rdzeń kręgowy mogą być oni leczeni co najmniej 4 tyg. po zakończonej paliatywnej radioterapii.</li> </ul>
<b>Czas leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie raka zróżnicowanego i anaplastycznego tarczycy,</li> <li>▪ obecność perforacji, ropni wewnątrzbrzusznych,</li> <li>▪ niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>▪ ostry zawał serca, udar mózgu lub przejściowe objawy niedokrwienne (TIA) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>▪ zastoinowa niewydolność serca w klasie &gt; 2 NYHA w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze mimo optymalnego leczenia (wartości 3 lub więcej pomiarów przed rozpoczęciem leczenia powyżej 140/90 mmHg),</li> <li>▪ ciężki krwotok, krwioplucie &gt; 2,5 ml/d w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>▪ powikłania gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej,</li> <li>▪ martwica kości szczęki,</li> <li>▪ ciąża i karmienie piersią,</li> <li>▪ nadwrażliwość na kabozantynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>▪ uprzednie leczenie kabozantynibem.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak osiągniętych korzyści klinicznych z leczenia lub wystąpienie toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub też toksyczność stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta mimo redukcji do minimalnej dawki 60 mg/dobę,</li> <li>▪ wystąpienie nadwrażliwości na kabozantynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>▪ wystąpienie perforacji, przetoki i ropni wewnątrzbrzusznych,</li> <li>▪ niestabilna dławica piersiowa,</li> <li>▪ ostry zawał serca, udar mózgu lub przejściowe objawy niedokrwienne (TIA),</li> <li>▪ zastoinowa niewydolność serca &gt;2 w klasie NYHA,</li> <li>▪ ciężkie nadciśnienie utrzymujące się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz redukcji kabozantynibu oraz wystąpienie przelomu nadciśnieniowego,</li> <li>▪ ciężki krwotok, krwioplucie &gt;2,5 ml/d,</li> <li>▪ powikłania gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej,</li> </ul>

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ martwica kości szczęki,</li> <li>▪ ciąża i karmienie piersią,</li> <li>▪ wystąpienie Zespołu Tyłnej Odwracalnej Leukoencefalopatii,</li> <li>▪ wystąpienie zespołu nerczycowego.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zalecana dawka dobowa kabozantynibu wynosi 140 mg, raz na dobę,</li> <li>▪ z uwagi na toksyczność terapii w trakcie pierwszych 8 tyg. pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją – w ciągu pierwszych 8 tyg. wizyty powinny odbywać się co 2 tyg., a następnie co 4 tyg.,</li> <li>▪ redukcja dawki z uwagi na toksyczność (zgodnie ze schematem): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1-sza redukcja dawki do 100 mg na dobę,</li> <li>✓ 2-ga redukcja dawki do 60 mg na dobę,</li> <li>✓ w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia 4. wg CTCAE, innych toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta, należy przerwać stosowanie leku i włączyć ponownie w dawce zredukowanej, kiedy zdarzenie niepożądane osiągnie 1 st. ciężkości,</li> <li>✓ przerwać leczenie w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (leczenie kabozantynibem w zredukowanej dawce można podjąć ponownie kiedy stopień ciężkości osiągnie 1),</li> <li>✓ jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godz.,</li> <li>✓ w przypadku inwazyjnych zabiegów chirurgicznych należy wstrzymać przyjmowanie kabozantynibu na 28 dni przed planowanym zabiegiem.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Co 2 tyg. przez pierwsze 8 tyg. terapii, następnie co miesiąc: morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna, kreatynina, mocznik, sód, potas, magnez, wapń całkowity, wapń zjonizowany, a buminy, fosfor, badanie ogólne moczu, dobowy zbiórka moczu celem określenia stosunku białka do kreatyniny (ocena białkomoczu dobowego), EKG,</li> <li>▪ ocena ciśnienia tętniczego krwi,</li> <li>▪ co 3 miesiące: TSH,</li> <li>▪ co 6 miesięcy: kalcytonina,</li> <li>▪ badanie TK lub MR (ocena skuteczności leczenia wg kryteriów RECIST) – pierwsza po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 6 miesięcy.</li> </ul>

Źródło: Dokumentacja wniosku

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

###### **Wytyczne praktyki klinicznej**

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia raka rdzeniastego tarczycy, przeprowadzono w dniu 23.04.2015 r. Do niniejszego raportu włączano dokumenty najbardziej aktualne dla danego regionu/kraju. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r. - *Spanish Society of Endocrinology* oraz *Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (SEEN/GETHI)*, z 2014 r. – wytyczne brytyjskie *British Thyroid Association (BTA)*, z 2013 r. - wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* oraz z 2012 r. – wytyczne kanadyjskie *Alberta Health Services (AHS)* i dwie wytyczne europejskie: *European Thyroid Association (ETA)* oraz *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub z obecnością przerzutów, raka rdzeniastego tarczycy.

Według odnalezionych wytycznych SEEN/GETHI z 2015 r. oraz ETA z 2012 r. leczenie systemowe powinno być rozpatrzone u osób z przerzutami mierzalnymi w badaniach obrazowych za pomocą kryteriów RECIST z postępem widocznym w okresie 12-14 miesięcy.

Według wytycznych hiszpańskich SEEN/GETHI z 2015 r., radioterapia zewnętrzna nie jest zalecana, z wyjątkiem przypadków nieoperacyjnego raka rdzeniastego tarczycy lub u osób z wysokim poziomem kalcytoniny po zabiegu chirurgicznym. Wytyczne brytyjskie BTA z 2014 r. wskazują, że radioterapia paliatywna może być zastosowana w przypadku guzów nieoperacyjnych oraz przy bolesnych przerzutach do kości. W wytycznych europejskich ESMO z 2012 r. wskazano na jej ograniczone zastosowanie w raku rdzeniastym tarczycy. W związku z powyższym, radioterapia nie stanowi odpowiedniego komparatora względem ocenianej interwencji.

Ponadto wytyczne wymieniają chemioterapię (mono- lub polichemioterapię) jako metodę o niskiej skuteczności, z częściowymi i jedynie krótkotrwałymi efektami (ESMO 2012, ETA 2012, BTA 2014), nie wykazującą zadowalających efektów (SEEN/GETHI 2015) lub jako metodę o braku udowodnionych naukowo wskazań do jej zastosowaniu w raku rdzeniastym tarczycy (PTOK 2013).

Pojedyncze wytyczne wskazywały na możliwość zastosowania radioimmunoterapii (BTA 2014 – w przetrwałym/nawracającym raku rdzeniastym tarczycy, ETA 2012 – w przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy, przy czym podkreśla się, że skuteczność tego rodzaju terapii w MTC jest słabo poznana), analogów somatostatyny (PTOK 2013, podkreślono ich nieskuteczność w stabilizacji wzrostu MTC) oraz immunoterapii komórek dendrytycznych (ETA 2012, dodano, że metoda ta jest dopiero w fazie ewaluacji).

Ponadto według wytycznych PTOK z 2013 r. wskazania do leczenia jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I istnieją tylko u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (nie ma wskazań w raku anaplastycznym i rdzeniastym), w związku z czym terapia ta nie stanowi odpowiedniego komparatora względem ocenianej interwencji.

Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają możliwość zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych takich jak wandeetanib i/lub kabozantynib w terapii raka rdzeniastego tarczycy (SEEN/GETHI 2015, BTA 2014, NCCN 2013, PTOK 2013, ETA 2012, ESMO 2012, AHS 2012).

Odnaleziono jedną rekomendację, która odnosi się bezpośrednio do zalecenia w sprawie konieczności stwierdzenia obecności mutacji RET u osób z rakiem rdzeniastym tarczycy w celu rozpoczęcia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych, są one następujące: wg rekomendacji BTA 2014 obecność lub brak mutacji RET nie wpływa znacząco na wskaźniki odpowiedzi na leczenie kabozantynibem i wandeetanibem.

###### **Aktualny stan finansowania w Polsce**

Aktualnie w Polsce (Obwieszczenie MZ z 24 kwietnia 2015 r.) w terapii raka tarczycy w ramach katalogu chemioterapii dla wskazania „nowotwór złośliwy tarczycy” (ICD-10: C73) finansowane są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna i winorelbina. Należy podkreślić, że odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają chemioterapię (mono- lub polichemioterapię) jako metodę o niskiej skuteczności, z częściowymi i jedynie krótkotrwałymi efektami



(ESMO 2012, ETA 2012, BTA 2014), nie wykazującą zadowalających efektów (SEEN/GETHI 2015) lub jako metodę o braku udokumentowanych naukowo wskazań do jej zastosowania w raku rdzeniastym tarczycy (PTOK 2013). Można zatem stwierdzić, że chemioterapia nie stanowi odpowiedniego komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor kinaz tyrozynowych w przedmiotowym wskazaniu.

Należy podkreślić, że centralną rejestrację we wskazaniu rak tarczycy (oprócz kabozantynibu – lek Cometriq) mają następujące inhibitory kinaz tyrozynowych:

- lek Caprelsa (wandetanib), którego wskazanie zarejestrowane to: „leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy” (*Źródło: ChPL Caprelsa*)
- lek Nexavar (sorafenib), którego zarejestrowane wskazanie to: „Zróżnicowany rak tarczycy. Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (*Źródło: ChPL Nexavar*).

Ze względu na brak refundacji w ocenianym wskazaniu leku Caprelsa oraz na odmienne niż wnioskowane wskazanie leku Nexavar, leki te nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji.

### **Opinie ekspertów Agencji**

Przekazane Agencji opinie eksperckie potwierdzają wnioski płynące z przeglądu wytycznych klinicznych – dodatkowo wskazano na możliwość zastosowania leczenia operacyjnego, jednak ze względu na kryterium włączenia do projektu programu lekowego: „nieoperacyjny rak rdzeniasty tarczycy” leczenie chirurgiczne nie będzie stanowić komparatora dla technologii wnioskowanej.

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Hiszpania	SEEN/GETHI, 2015	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy przygotowane przez Grupę Roboczą Raka Tarczycy (wspólna inicjatywa Spanish Society of Endocrinology (SEEN) oraz Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI)).</b></p> <p>Wg wytycznych samo rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy nie jest podstawą do rozpoczęcia leczenia systemowego. Leczenie to nie powinno być oferowane osobom z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których mimo wysokiego poziomu kalcytoniny nie zidentyfikowano strukturalnych zmian makroskopowych,</li> <li>• oraz niskim obciążeniem nowotworowym;</li> <li>• oraz z brakiem makroskopowej progresji w badaniach obrazowych.</li> </ul> <p>Powinno być ono oferowane osobom z przerzutami mierzalnymi w badaniach obrazowych za pomocą RECIST. Podaje się, że postęp choroby powinien być widoczny w badaniach obrazowych w ciągu ostatnich 12-14 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Aktywne leczenie jest najczęściej wskazane u pacjentów ze zmianami w krytycznych miejscach, takich jak przerzuty do mózgu i płuc, czy m.in. w przypadku obecności przerzutów dających objawy. Celami takiego leczenia jest: miejscowa kontrola rozwoju raka oraz kontrola przerzutów odległych, łagodzenie objawów nadmiaru produkcji hormonalnej oraz łagodzenie objawów bólu.</p> <p>Wytyczne podkreślają, że podstawą leczenia MTC jest leczenie operacyjne. Wskazują, że radioterapia zewnętrzna nie jest zalecana, z wyjątkiem przypadków nieoperacyjnych lub u osób z wysokim poziomem kalcytoniny po zabiegu chirurgicznym. Ponadto w wytycznych zawarto informację, że rak rdzeniasty tarczycy jest stosunkowo oporny na radioterapię a dowody naukowe na jej zastosowanie w tym wskazaniu są ograniczone. Leczenie chemioterapeutyczne również nie wykazuje zadowalających efektów w leczeniu pacjentów z zaawansowanym MTC (najczęściej stosuje się doksorubicynę).</p> <p>Podkreślono, że aktualnie dostępnymi lekami, rozpatrywanymi w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy są inhibitory kinaz tyrozynowych. Z leków tych wymieniono wandetanib oraz kabozantynib, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wandetanib zalecany jest w przypadku objawowego raka rdzeniastego tarczycy przy spełnieniu następujących kryteriów: stan sprawności w stopniu 0-1 wg kryteriów ECOG, obecność zmian mierzalnych w badaniach obrazowych (według RECIST), pacjenci z wysokim obciążeniem chorobą oraz z ograniczoną funkcjonalnością narządów,</li> <li>• kabozantynib zalecany jest w przypadku objawowego raka rdzeniastego tarczycy u osób z wydłużonym, skorygowanym odstępem QT, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej, nietolerancji lub poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z wandetanibem, stan sprawności w stopniu 2 w skali ECOG (związanej z przebiegiem choroby), obiektywna progresja radiologiczna choroby w ciągu ostatnich 14 miesięcy.</li> </ul> <p>Dodatkowo wg wytycznych osoby ze sporadycznym rakiem rdzeniastym tarczycy i z obecnością mutacji RET mają mniejsze szanse na przeżycie w obserwacji długoterminowej i są bardziej predysponowani do występowania przerzutów do węzłów chłonnych, co jest złym czynnikiem prognostycznym.</p> <p><i>Źródło finansowania: autorzy zaznaczyli brak jakichkolwiek grantów finansowych uzyskanych ze środków komercyjnych, publicznych lub organizacji non-profit. Dodatkowo autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>
Wielka Brytania	BTA, 2014	<p><b>Wytyczne British Thyroid Association dotyczące leczenia raka tarczycy.</b></p> <p>Wg wytycznych leczenie przetrwałego/nawracającego raka rdzeniastego tarczycy polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponownym zabiegu operacyjnym,</li> <li>• radioterapii/chemioterapii (radioterapia paliatywna – może być zastosowana w przypadku guzów nieoperacyjnych oraz przy bolesnych przerzutach do kości; radioimmunoterapia; chemioterapia – która obecnie jest rzadko stosowana w takim przypadku, ma niski odsetek odpowiedzi (&lt;30%), które są najczęściej częściowe oraz krótkotrwałe),</li> <li>• terapii celowanej (wytyczne wymieniają substancje tj. wandetanib oraz kabozantynib, jako opcje leczenia dla nieoperacyjnych, postępujących oraz objawowych odmian raka rdzeniastego tarczycy),</li> <li>• opiece paliatywnej.</li> </ul> <p>Dodatkowo wg wytycznych, obecność lub brak mutacji RET nie wpływa znacząco na wskaźniki odpowiedzi na leczenie kabozantynibem i wandetanibem.</p> <p><i>Źródło finansowania: środki własne British Thyroid Association.</i></p>
Polska	PTOK, 2013	<p><b>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych.</b></p> <p>W zaleceniach odnaleziono następujące informacje dotyczące leczenia raka rdzeniastego tarczycy:</p>

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• jawny klinicznie rak rdzeniasty tarczycy zawsze wymaga wykonania całkowitej tyreidektomii i centralnej limfadenektomii (zarówno rak dziedziczny, jak i sporadyczny). Leczenie chirurgiczne jest również podstawą terapii nawrotu miejscowego oraz lokoregionalnego raka rdzeniastego tarczycy. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiercia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione,</li> <li>• w leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego,</li> <li>• nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w raku rdzeniastym tarczycy, również analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji jego wzrostu. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny. Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu (wandetanib i kabozantynib).</li> <li>• w raku rdzeniastym nie udowodniono skuteczności uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej (możliwość rozważenia u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, u których po operacji stężenie kalcytoniny nie normalizuje się i nie ma danych sygnalizujących obecność przerzutów odległych).</li> </ul> <p>Dodatkowo według wytycznych celem leczenia jodem promieniotwórczym <sup>131</sup>I jest radykalne postępowanie uzupełniające lub paliatywne — zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po wycięciu (ablacja tarczycy) oraz pozostałych mikroognisk raka w łożu tarczycy i węzłach chłonnych lub przerzutów odległych. Wskazania do leczenia <sup>131</sup>I istnieją tylko u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (nie ma wskazań w raku anaplastycznym i rdzeniastym).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
Stany Zjednoczone	NCCN, 2013	<p><b>Wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i> dotyczące leczenia raka tarczycy.</b></p> <p>W przypadku objawowego, nawracającego lub przetrwałego raka rdzeniastego tarczycy z obecnością przerzutów należy rozpatrzyć zastosowanie m.in. wandetanibu lub kabozantynibu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
Europa	ETA, 2012	<p><b>Wytyczne <i>European Thyroid Association</i> dotyczące przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (panel ekspertów oraz przegląd literatury).</b></p> <p>Wg wytycznych do leczenia systemowego kwalifikują się jedynie pacjenci ze znacznym obciążeniem chorobą, ze znacznymi objawami lub progresją choroby wg kryteriów RECIST. Spośród rodzajów leczenia systemowego wymieniono: chemioterapię (najczęściej stosowana jest doksorubicyna, w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną) – skuteczność takiego leczenia szacuje się na 0-22%, przy czym jest to najczęściej odpowiedź częściowa i trwająca kilka miesięcy, immunoterapię komórek dendrytycznych, radioimmunoterapię (podkreśla się słabe poznanie skuteczności tego rodzaju terapii w raku rdzeniastym tarczycy). Wskazano również na inhibitory kinaz tyrozynowych, które przeszły I i II fazę badań klinicznych, tj. aksytynib, kabozantynib, lenwatynib, motesanib, pazopanib, sorafenib, sunitynib, wandetanib. Opisano dwa z nich, wandetanib i kabozantynib, które przeszły III fazę badań klinicznych. Wytyczne nie wartościują inhibitorów kinaz tyrozynowych, podkreślają jedynie, że wykazały one wstępną skuteczność w lepszym kontrolowaniu raka rdzeniastego tarczycy, podniesieniu jakości życia chorych oraz poprawę wskaźnika trwania choroby bez progresji. Podkreślono również, że potrzebne jest uzyskanie danych dotyczących dalszego stosowania leków z tej grupy oraz określenie długoterminowego bezpieczeństwa. Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych powinno być zarezerwowane jedynie dla osób ze znacznym obciążeniem chorobą oraz udokumentowaną progresją raka.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
	ESMO, 2012	<p><b>Wytyczne <i>European Society for Medical Oncology</i> dotyczące diagnozowania, leczenia oraz kontroli raka tarczycy.</b></p> <p>Jako podstawową metodę leczenia raka rdzeniastego tarczycy wytyczne wskazują zabieg chirurgiczny. W przypadku zaawansowanej postaci choroby, mono- lub polichemioterapia nie wykazuje znaczących korzyści klinicznych (odsetek odpowiedzi &lt;20%), podczas gdy radioterapia jest często stosowana w charakterze terapii paliatywnej. Zastosowanie wandetanibu powinno zostać rozważone u pacjentów z nieuleczalnym rakiem rdzeniastym tarczycy. Wspomniano również o ograniczonym zastosowaniu radioterapii oraz o inhibitorach kinaz tyrozynowych, jako substancjach, które wstępnie wykazują kliniczną skuteczność. Wymieniono m.in. difosforan motesanibu, wandetanibu, sorafenibu oraz sunitynibu.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych.</i></p>
Kanada	AHS, 2012	<p><b>Wytyczne <i>Alberta Health Services</i> dotyczące zastosowania wandetanibu w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy (przeгляд literatury oraz panel ekspertów).</b></p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie wandetanibu w dawce 300 mg dziennie przyjmowanych doustnie. Wg wytycznych wandetanib zwalnia rozwój zarówno</p>

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

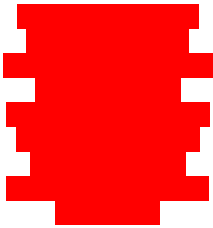
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>anatomiczny jak i objawowy postępującego raka rdzeniastego tarczycy. Jego zastosowanie jest zalecane u osób z objawowym lub postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy (nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami).</p> <p>Źródło finansowania: autorzy wytycznych deklarują, iż udział autorów w ich tworzeniu miał charakter bezpłatny (niektórzy deklarowali udział w badaniach sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny lub mają inne potencjalne konflikty interesów).</p>

W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska w sprawie alternatywnych technologii medycznych dla wnioskowanego produktu leczniczego ekspertów, którzy przekazali swoje opinie Agencji.


Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p>„W chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym MTC. Stosowanie innych form terapii, tj.: radioterapii, chemioterapii i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny, zmniejszający objawy choroby, np.: radioterapia przerzutów do OUN, czy stosowanie analogów somatostatyny w przypadku wystąpienia objawów takich jak biegunka, czy napady zaczerwienienia”.</p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i>.</p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i>.</p>	<p>Patrz kolumna <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i>.</p>	<p>„Rekomenduję zastosowanie leczenia kabozantynibem chorych z nieoperacyjnym, postępującym rakiem rdzeniastym i potwierdzoną obecnością mutacji RET”.</p>
	<p>„Brak aktywnego leczenia, chemioterapia nie jest rekomendowana. Czasem jest stosowana terapia izotopowa z zastosowaniem <sup>131</sup>I MIBG lub znakowanych analogów somatostatyny. Obydwa sposoby leczenia nie są rekomendowane ze względu na brak potwierdzonej skuteczności. Alternatywę stanowi wandetanib (Caprelsa), ale nie jest on refundowany ze środków publicznych”.</p>	<p>„Brak”.</p>	<p>„Brak”.</p>	<p>„Terapia celowana z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, których skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy, randomizowanych, kontrolowanych placebo (siła dowodów A).” Elisei R i in. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-46, oraz Wells SA Jr i in., Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid</p>	<p>1) Wells SA Jr i in., Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma, 2015, 2) Tuttle RM i in., Thyroid carcinoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(12):1671-80 3) Schlumberger M i in., European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for</p>

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(2):134-41.	metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J. 2012;1(1):5-14, 4) Jarzab B i in., Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. Endokrynol Pol. 2010 Sep-Oct;61(5):518-68 - Rekomendacje z 2010, kiedy jeszcze żaden TKI nie był zarejestrowany do leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Planowana aktualizacja listopad 2015. Jednak już wówczas rekomendowano stosowanie TKI w ramach badań klinicznych.
	„W chwili obecnej w Polsce nie ma dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym RRT. Stosowane metody lecznicze: radioterapia, chemioterapia i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny zmniejszający objawy choroby. Aktywna obserwacja jest również stosowana szczególnie u pacjentów o niskiej dynamice progresji RRT”.	„Nie ma takiej technologii”.	„Aktywna obserwacja jest najtańszą metodą leczenia, ale dopuszczalną jedynie w wąskiej grupie RRT o małym potencjale złośliwości”.	„Nie ma jednej najbardziej skutecznej technologii medycznej skutecznej w leczeniu zaawansowanego RRT. Zwykle stosowana jest kompilacja technik cytoredukcyjnych aby zahamować progresję RRT”.	„Według polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego jest leczenie operacyjne (...) Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i leczenie operacyjne przerzutów (szczególnie przerzutów do wątroby) jest na ogół nieuzasadnione. Teleradioterapia uzupełniająca jest wskazana jedynie w przypadku makro- lub mikroskopowej nieradykalnej operacji. Teleradioterapia paliatywna jest często stosowana w przypadku przerzutów do kości, mózgu, rzadziej w innych lokalizacjach. Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w RRT. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach RRT ma na ogół charakter paliatywny. Analogi somatostatyny nie są skuteczne dla stabilizacji wzrostu

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					RRT”. Źródło: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie, 2010.
	<p>„Obecnie w Polsce stosowane jest leczenie pacjentów ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, zgodne z rekomendacjami Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych [1]. Największy odsetek pacjentów z tym typem nowotworu tarczycy podlega przede wszystkim leczeniu operacyjnemu. Leczenie to osiąga wysoką skuteczność, gdy nowotwór zostaje wcześniej zdiagnozowany, ogranicza się do samego gruczołu tarczowego i ma stosunkowo niewielkie rozmiary (do 1 cm). U pacjentów, u których nowotwór zostaje zdiagnozowany w późniejszej fazie rozwoju, stosuje się tyroidektomię radykalną, a także resekcję węzłów chłonnych, zagrożonych przerzutami lub do których nastąpiły już przerzuty. Dodatkowo stosowana jest radioterapia z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego. Niestety, brak szczegółowych danych uniemożliwia dokładne oszacowanie odsetka pacjentów, u których wymienione technologie mają zastosowanie.</p> <p>„[1] Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie”, red. Jarzab B, Sporny S, Lange D et al.; Endokrynologia Polska, 2010, 61, 5”.</p>	<p>„Wnioskowana technologia medyczna nie jest w stanie zastąpić innej technologii w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy, ponieważ w Polsce nie istnieją, oprócz metod chirurgicznych i radioterapii z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego oraz naświetlań paliatywnych, inne metody leczenia tego typu nowotworu”.</p>	<p>„Brak danych.”</p>	<p>„Według wszystkich dostępnych danych literaturowych, najskuteczniejszą technologią w leczeniu rdzeniastego nowotworu gruczołu tarczowego jest leczenie chirurgiczne, polegające na radykalnej tyroidektomii. Zastosowanie tego leczenia zależy jednak od stadium w jakim został zdiagnozowany nowotwór (...)”.</p>	<p>„Rekomendowane jest przede wszystkim leczenie chirurgiczne, następnie, w przypadku lokalnych przerzutów - radioaktywnym jodem. Dla pacjentów z nowotworem rozsiałym, nieoperacyjnym, rekomendowane jest (NIESTETY) tylko leczenie paliatywne.</p> <p>„Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie”, red. Jarzab B, Sporny S, Lange D et al.; Endokrynologia Polska, 2010, 61, 5”.</p>

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparator wybrano placebo oraz wandetanib.

Według ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, w chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym MTC. Stosowanie innych form terapii, tj.: radioterapii, chemioterapii i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny.

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, można stwierdzić, iż technologię alternatywną względem stosowania kabozantynibu stanowi wandetanib, przy czym aktualnie nie jest on refundowany ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, należy uznać wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy za prawidłowy.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
placebo	„Porównanie stosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z podaniem placebo, pozwala na wskazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej innowacyjnej terapii”.	Wybór zasadny (patrz komentarz w rozdział 3.1.1. <i>Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu</i> ).
wandetan b	„Lek ten zalecany jest do stosowania w analizowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej. Wandetan b, podobnie jak kabozantynib, należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i jest stosowany w formie doustnej (tak samo jak analizowana interwencja (...)) Proponowany komparator będzie stanowił nierefundowaną technologię opcjonalną.)	Wybór zasadny (patrz komentarz w rozdział 3.1.1. <i>Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu</i> ).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizach wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych, m.in.:

- Medline (via PubMed),
- Embase,
- Cochrane Library,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w dniach 07-10.01.2014 r. z aktualizacją w dniach: 05.05.2014 r., 17.10.2014 r. oraz 28-30.04.2015 r.

Podczas wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję w dniu 16.04.2015 r. (etap weryfikacji spełnienia wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań), nie zidentyfikowano dodatkowych badań wtórnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono opis badań wtórnych najbardziej aktualnych, które w opinii analityków Agencji są przeglądami systematycznymi.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne dotyczące wnioskowanej technologii we wskazaniu wg zapisów programu „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C 73)”

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Hoy 2014	<p><b>Cel:</b> ocena zastosowania kabozantynibu w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline (od roku 1946) oraz EMBASE (od roku 1996) do 7 lipca 2014 roku. Uwzględniono dane opublikowane i nieopublikowane, listy referencyjne odnalezionych publikacji, strony rejestrów badań klinicznych, pozyskano też informacje z firm odpowiedzialnych za analizowany lek.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><b>Interwencja:</b> kabozantynib</p>	<p>Włączone badania dotyczące kabozantynibu: badanie EXAM opisane w publikacji pełnotekstowej (<i>Elisei 2013</i>), w postaci abstraktu (<i>Sherman 2013</i>) oraz informacje z ChPL.</p> <p>W opracowaniu przedstawiono wyniki randomizowanego badania EXAM, w którym wykazano 72% redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby w wyniku zastosowania kabozantynibu względem placebo, w grupie osób z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Profil bezpieczeństwa analizowanego leku jest typowy dla innych leków celujących w receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego i obejmuje występowanie takich działań niepożądanych jak m. in.: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki, nadciśnienie i zakrzepicę żylną. Raportowane podczas terapii działania niepożądane udaje się rozwiązać poprzez terapię wspomagającą, redukcję dawki leku lub przerwanie jego stosowania. Autorzy podkreślają, że jak dotąd brak końcowych wyników badania EXAM dotyczących przeżycia całkowitego, jednak opublikowane dotychczas dane wskazują, że kabozantyn b jest cenną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.</p>
Lerch 2012	<p><b>Cel:</b> zebranie danych dotyczących efektywności nowych leków używanych w terapii zaawansowanego raka tarczycy.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bazy MEDLINE oraz EMBASE – wyniki do końca września 2011 roku (oraz przegląd list referencyjnych odnalezionych publikacji).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym rakiem tarczycy.</p> <p><b>Interwencja:</b> terapie stosowane w leczeniu raka tarczycy (m.in. kabozantynib, wandetanib).</p>	<p>Ogółem do przeglądu włączono 24 badania o łącznej populacji 715 osób (18 z nich dotyczyło kinaz tyrozynowych, N=672).</p> <p>Autorzy prezentują wyniki badania <i>Kurzrock 2011</i>, w którym kabozantynib prowadził do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie u 29% pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem rdzeniastym tarczycy. Podano również informacje o dwóch trwających badaniach klinicznych (stan na rok 2011) prowadzonych w raku rdzeniastym tarczycy, z zastosowaniem kabozantynibu (badanie EXAM) oraz wandetanibu (badanie ZETA). Podkreślono, że dane dotyczące najnowszych farmakoterapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy są ograniczone ze względu na brak porównań bezpośrednich w badaniach z randomizacją pomiędzy badanymi lekami (komparatorem jest zwykle placebo).</p>



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszej kolejności do analizy Wnioskodawcy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase (nie podano wykorzystanego interfejsu) oraz Cochrane Library a także medycznych serwisach internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych). Wyszukiwanie Wnioskodawcy jest aktualne na 28-30 kwietnia 2015 roku.

Podczas wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję w dniu 16.04.2015 r. (etap weryfikacji spełnienia wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań), nie zidentyfikowano dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Dodatkowo uwzględniono subpopulację pacjentów, u których stwierdzono mutację RET M918T.	Brak.	Brak.
Interwencja	Produkt leczniczy Cometriq.	Brak.	Brak.
Komparatory	Wandetanib lub placebo.	Brak.	Brak.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności klinicznej (m.in. czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas trwania stabilizacji choroby, szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby, stabilizacja choroby, progresja choroby, wskaźnik kontroli choroby) oraz profilu bezpieczeństwa (m.in. ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych, poszczególnych działań niepożądanych związanych z inhibicją ścieżki VEGF, laboratoryjnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zgon).	Brak.	Brak.
Typ badań	Badania z randomizacją i bez randomizacji oraz badania o niższej wiarygodności, tj. badania obserwacyjne, czy opisy przypadków.	Brak.	Brak.
Inne kryteria	Brak.	Brak.	Brak.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy Wnioskodawcy dla porównania kabozantynib vs placebo zidentyfikowano jedno badanie (EXAM – randomizowane badanie kliniczne III fazy) spełniające przyjęte kryteria włączenia opisane przez: 1 publikację *Elisei 2013* (wraz z załącznikiem – *Elisei 2013 supp*), 4 doniesienia konferencyjne (*Yang 2013, Brose 2013 oraz Scherman 2013, Shah 2012*), dane z rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz materiały dostarczone przez Wnioskodawcę (tj. raport z RCT EXAM).

Drugim, wybranym przez Wnioskodawcę komparatorem jest wandetanib. Nie zidentyfikowano badań pierwotnych porównujących wnioskowaną interwencję z wandetanibem, w związku z tym w analizie przedstawiono porównanie pośrednie (wykorzystano badania porównujące interwencje: kabozantynib vs placebo oraz wandetanib vs placebo).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla interwencji obejmującej podanie wandetanibu odnaleziono jedno badanie (ZETA – randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące wandetanib z placebo) opisane w analizie klinicznej Wnioskodawcy przez: publikację *Wells 2012*, Raport *FDA 2010* oraz Raport *IQWiG 2013*.

W analizie Wnioskodawcy opisano również badania: *Kurzrock 2011, Esfandiari 2013, Blevins 2014*. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa na podstawie publikacji *Hong 2014, Ghatalia 2015, Yavuz 2014 oraz Zuo 2015*, przy czym obejmowały one populację szerszą niż wnioskowana.

W analizie weryfikacyjnej Agencji odstąpiono od przedstawiania wyników z doniesień konferencyjnych.

Charakterystyka badania EXAM została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy - kabozantynib

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe (m.in.)
<p><b>Badanie EXAM</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Exelixis</p>	<p>Wieloośrodkowe (ośrodki kliniczne w 23 krajach), badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane III fazy, z dwiema grupami równoległymi. Czas badania: wrzesień 2008 – luty 2011.</p>	<p>Kabozantynib w dawce 140 mg lub placebo podawane w postaci kapsulek raz na dobę. Istniała możliwość dwóch redukcji dawki - do 60 mg na dobę.</p> <p>Dozwolone interwencje dodatkowe:</p> <p>Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby wg kryteriów mRECIST (ang. <i>Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) bądź do wystąpienia działań niepożądanych w nieakceptowalnym dla pacjenta nasileniu.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci, z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy, który był nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (choroba mierzalna lub niemierzalna wg kryteriów mRECIST),</li> <li>- radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów mRECIST w badaniu przesiewowym, w porównaniu do wyniku uzyskanego w ciągu 14 poprzedzających miesięcy,</li> <li>- sprawność według klasyfikacji ECOG <math>\leq 2</math>,</li> <li>- prawidłowe funkcjonowanie organów oraz szpiku kostnego wyrażone wartościami: całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math>, płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>, poziom hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl, poziom bilirubiny <math>\leq 1,5</math> razy górna granica normy (nie stosuje się do osób z zespołem Gilberta), poziom kreatyniny w surowicy krwi <math>\leq 1,5</math> mg/dl oraz poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) <math>\leq 2,5</math> razy górna granica normy,</li> <li>- chorzy, u których ustąpiły istotne klinicznie działania niepożądane będące wynikiem stosowania innych leków przed włączeniem do badania,</li> <li>- osoby aktywne seksualnie muszą zgodzić się na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji w czasie trwania badania i 3 miesiące po jego zakończeniu,</li> <li>- brak rozpoznania innego nowotworu (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem, rak in situ macicy lub nowotwór zdiagnozowany w okresie <math>\geq 2</math> lat wcześniej) oraz brak dowodów złośliwości zmian (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem oraz rak in situ macicy),</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego,</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy, którzy otrzymali systemową terapię przeciwnowotworową w okresie 4 tygodni przed randomizacją (6 tygodni w przypadku leczenia z zastosowaniem nitrozomocznika i mitomycyny C),</li> <li>- przebyte nasświetlanie <math>\geq 25\%</math> szpiku kostnego,</li> <li>- przebyte leczenie innymi lekami będącymi w trakcie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem XL184 (kabozantynib),</li> <li>- wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebycie na <math>\geq 4</math> tygodnie przed randomizacją radioterapii oraz uzyskanie stabilizacji bez</li> </ul>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i> - czas od daty randomizacji do najwcześniejszej udokumentowanej progresji choroby wg klasyfikacji mRECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),</li> <li>- czas przeżycia całkowitego (ang. <i>Overall Survival</i> - czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),</li> <li>- szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby (oceniany przez Niezależny Komitet Radiologiczny – ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i> lub przez badacza),</li> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Objective Response Rate</i> – odsetek pacjentów z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, u których w momencie zakończenia zbierania danych raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenianą przez Niezależny Komitet Radiologiczny lub badacza na podstawie kryteriów mRECIST, potwierdzoną w czasie następnej wizyty mającej miejsce <math>\geq 28</math> dni później),</li> <li>- wskaźnik stabilizacji choroby (odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, u których raportowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 24 tyg. leczenia bez wystąpienia progresji choroby lub konieczności kolejnej terapii),</li> <li>- przerwanie/kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji,</li> <li>- poziom markerów nowotworowych: kalcytoniny i antygenu rakowopłodowego (oceniany w próbkach osocza pobieranych na początku badania i co 12 kolejnych tyg. i analizowany przez centralne laboratorium biochemiczne; poziom odchylenia markerów raportowano jako wartości średnie z podaniem odchylenia standardowego).</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa.</b></p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe (m.in.)
			<p>stosowania sterydów oraz leków przeciwdrgawkowych przez <math>\geq 10</math> dni,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- występowanie w historii choroby krwawych wymiotów lub krwiopłucia w objętości <math>&gt;2,5</math> ml czerwonej krwi,</li><li>- stosunek białka w moczu do kreatyniny <math>\geq 1</math>,</li><li>- występowanie poważnych chorób innych niż nowotwór (np. nadciśnienie pomimo prawidłowego leczenia, niezagojone rany po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych, arytmia serca,</li></ul> <p>- wcześniejsze leczenia kabozantynibem,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ciąża lub karmienie piersią,</li><li>- aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego,</li></ul> <p>- niezdolność do zrozumienia i przestrzegania protokołu badania i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> Grupa badana: ITT: N=219, PP= 198, populacja bezpieczeństwa: N=214. Grupa kontrolna: ITT: N=111, PP= 102, populacja bezpieczeństwa: N=109.</p>	

Badaniem, które odpowiadało w największym stopniu zapisom wnioskowanego programu lekowego, było badanie EXAM. Poniższa tabela przedstawia zakres jego zgodności z programem lekowym „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C 73)”.

Tabela 13. Zakres zgodności badania EXAM z wnioskowanym programem lekowym

Zapisy wnioskowanego programu lekowego	Warunki badania klinicznego EXAM
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
Rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub z obecnością przerzutów odległych jako leczenie I rzutu lub II rzutu u pacjentów opornych na inny inhibitor kinazy tyrozynowej	+ (nie włączano jednak pacjentów po przebytych leczeniach innymi lekami będącymi w trakcie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją)
Stwierdzenie obecności mutacji RET M918T	+/- (do badania włączano osoby bez względu na obecność lub brak mutacji RET M918T – dla punktu końcowego czasu przeżycia wolny od progresji choroby podano wyniki ze stratyfikacją wg tej mutacji)
Udokumentowana radiologicznie progresja choroby, spełniająca kryteria RECIST w przeciągu 14 miesięcy przed przystąpieniem do leczenia lub czas podwojenia stężenia kalcytoniny w surowicy krwi poniżej 24 miesięcy	+/- (radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów mRECIST w badaniu przesiewowym, w porównaniu do wyniku uzyskanego w ciągu 14 poprzedzających miesięcy)
Obecność zmian mierzalnych w badaniach obrazowych (wg RECIST 4.1) lub obecność przerzutów do kości	+/- (choroba mierzalna lub niemierzalna wg kryteriów mRECIST)
Dostępne dane o pomiarze stężenia kalcytoniny (co najmniej 4 pomiary w ciągu ostatnich 2 lat) – warunek może być uchylony u chorych z zaawansowaną progresywną chorobą i krótkim czasem obserwacji	-
Wiek > 18 r.ż.	+
Stan sprawności w stopniu 0-1 wg kryteriów ECOG	- (do udziału w badaniu kwalifikowano osoby ze sprawnością według klasyfikacji ECOG ≤2)
Adekwatna funkcja szp. kręgowego: liczba granulocytów > 1500/mm <sup>3</sup> , liczba płytek krwi > 100 000/mm <sup>3</sup> , stężenie hemoglobiny > 9 g/dl	+/- (całkowita liczba neutrofilii ≥1500/mm <sup>3</sup> , płytki krwi ≥100 000/mm <sup>3</sup> , poziom hemoglobiny ≥9 g/dl)
Adekwatna funkcja wątroby: stężenie bilirubiny < 1,5 x GGN (górną granicą normy) (z wyłączeniem chorych z rozpoznaniem zespołu Gilberta), aktywność aminotransferaz ALAT i AspAT < 2,5 x GGN	+/- (poziom bilirubiny ≤1,5 razy górna granica normy (nie stosuje się do osób z zespołem Gilberta), poziom aminotransferazy alaninowej (AlaAT) i asparaginianowej (AspAT) ≤2,5 x górna granica normy)
Adekwatna funkcja nerek: stężenie kreatyniny < 1,5 mg/dl, wskaźnik białko/kreatynina w moczu dobowym < 1	+/- (poziom kreatyniny w surowicy krwi ≤1,5 mg/dl + jako <u>kryterium wykluczenia</u> z badania podano stosunek białka w moczu do kreatyniny ≥ 1)
Zgoda na stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym i wszystkich mężczyzn w trakcie terapii i przez 4 miesiące po jej zakończeniu; pacjenci i pacjentki oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Powinno się je stosować w połączeniu z inną metodą, taką jak metoda barierowa	+/- ( _____ )
W przypadku pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu lub uciskających na rdzeń kręgowy mogą być oni leczeni co najmniej 4 tyg. po zakończonej paliatywnej radioterapii	+/- ( <u>kryterium wykluczenia</u> z badania: wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebycie na ≥4 tygodnie przed randomizacją radioterapii)
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>	
Rozpoznanie raka zróżnicowanego i anaplastycznego tarczycy	+ (włączani byli jedynie pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy)
Obecność perforacji, przetok i ropni wewnątrzbrzusznych	- (nie wymieniono takiego kryterium wykluczenia)
Niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia	+
Ostry zawał serca, udar mózgu lub przejściowe objawy niedokrwienne (TIA) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia	+
Zastoinowa niewydolność serca w klasie > 2 NYHA w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia	+/- ( _____ )
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze mimo optymalnego leczenia (wartości 3 lub więcej pomiarów przed rozpoczęciem leczenia powyżej 140/90 mmHg)	+/- ( _____ )
Ciężki krwotok, krwiooplucie > 2,5 ml/d w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia	+

Zapisy wnioskowanego programu lekowego	Warunki badania klinicznego EXAM
Powikłania gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej	+/- (obecność niezagojonych ran pooperacyjnych)
Martwica kości szczęki	-
Ciąża i karmienie piersią	+
Nadwrażliwość na kabozantynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą	+
Uprzednie leczenie kabozantynibem	+
Dawkowanie	
Zalecana dawka kabozantynibu wynosi 140 mg na dobę. Możliwe jest zredukowanie dawki, ze względu na toksyczność terapii. Pierwsza redukcja – do 100 mg na dobę, natomiast druga redukcja do 60 mg kabozantynibu na dobę.	+ (140 mg kabozantynibu na dobę – możliwość dwukrotnej redukcji dawki - do 60 mg dziennie. Mediana zastosowanej w badaniu EXAM dawki wyniosła 100 mg – zakres 75-175 mg)

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analizy wnioskodawcy badania, były:

- badaniami klinicznymi III fazy, randomizowanymi, z podwójnie ślepą próbą, wielośrodkowymi (*Elisei 2013, Wells 2012*),
- jednoramiennym badaniem klinicznym I fazy (*Kurzrock 2011*), oraz
- 2 opisami przypadku (*Esfandiari 2013, Blevins 2014*).

W ocenie jakości włączonych do opracowania badań RCT, przy pomocy skali Jadad, wnioskodawca uzyskał następujące wyniki:

- *Elisei 2013*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- *Wells 2012*: 3/5 (utrata dwóch punktów wynikała z: braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia).

W obu odnalezionych pierwotnych badaniach randomizowanych testowano hipotezę *superiority*, a wyniki analizy zostały przedstawione dla populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*). W badaniu EXAM przedstawiono również wyniki dla populacji PP (ang. *Per Protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono ocenę stopnia zaawansowania nowotworu w momencie rozpoczęcia badania oraz co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu leczenia oraz u których nie doszło do poważnych zaburzeń protokołu leczenia.

#### Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „brak możliwości bezpośredniego porównania analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wybranym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) – wandetanibem”,
- „w zakresie oceny skuteczności klinicznej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wybranym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) – wandetanibem była ograniczona i pozwoliła na analizę jedynie kilku punktów końcowych, jednak w odniesieniu do porównania profilu bezpieczeństwa obydwu leków przeprowadzono analizę w szerokim zakresie raportowanych działań niepożądanych”,
- „odszukanie jednego badania z randomizacją o wysokiej wiarygodności dotyczącego zastosowania kabozantynibu w terapii dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy; należy jednak podkreślić, iż analizowane schorzenie jest chorobą ultraradką, a w takim przypadku przeprowadzenie badania z randomizacją stanowi dużą trudność ze względu na niewielką liczbę pacjentów, których można do badania zakwalifikować (do badania o akronimie EXAM włączono 330 pacjentów, co stanowi dużą liczebność biorąc pod uwagę niewielkie rozpowszechnienie choroby w populacji)”,
- „bardzo niewielka liczba punktów końcowych analizowanych w odszukanych badaniach przeprowadzona w subpopulacji pacjentów z mutacją RETM918T”,
- „w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim”,
- dla badania o akronimie EXAM były to: „zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją, co mogło zakłócać losowość przydziału do grupy badanej oraz kontrolnej i przez to wpływać na wyniki badania” oraz „brak podania ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów (badanie nie zostało jednak zakończone, w chwili prezentacji wyników raportowano jedynie 44% z założonych zgonów)”,
- dla badania o akronimie ZETA były to: „populacja obejmowała pacjentów, u których progresja choroby w momencie włączenia do badania nie stanowiła kryterium kwalifikacji, w związku z czym analizowana populacja nie w pełni odpowiada tej będącej przedmiotem analizy”, „przedstawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej łącznie dla pacjentów uczestniczących w fazie randomizowanej i otwartej (wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej badacz rozpoznał progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy w której przyjmowali wandetanib; do fazy otwartej przeszło 52 chorych z grupy placebo, ponieważ wyniki przedstawiono dla populacji ITT, w grupie placebo raportowano też wyniki

będące skutkiem terapii wandetanibem), takie przedstawienie wyników uniemożliwiło wykorzystanie części z nich do porównania pośredniego”, „mediana czasu wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące i została oszacowana w modelu Weibull'a”, „brak podania ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów (badanie nie zostało jednak zakończone, ocena przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po zanotowaniu zgonu u 50% pacjentów)” oraz „brak podania szczegółowych informacji o sposobie zamaskowania badania oraz metodzie randomizacji”;

- dotyczące porównania pośredniego, to: „do badania o akronimie EXAM włączono pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, podczas gdy do badania o akronimie ZETA chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, który nie musiał wykazywać progresji podczas włączenia do badania (około 44% pacjentów bez progresji choroby w momencie włączenia do badania), oznacza to że populacja analizowana w badaniu o akronimie ZETA charakteryzowała się lepszymi rokowaniami”, „porównanie pośrednie analizowanej technologii wnioskowanej - kabozantynibu z wandetanibem w zakresie skuteczności możliwe było jedynie dla trzech punktów końcowych w fazie podwójnie zamaskowanej obydwu badań (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, zdarzenia związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenie); było to związane było z faktem, że w badaniu o akronimie EXAM pacjenci z grupy placebo nie mogli przejść do grupy otrzymującej kabozantynib, natomiast w badaniu o akronimie ZETA wszyscy pacjenci, u których podczas fazy zamaskowanej wykazano progresję choroby mogli przejść do otwartej fazy, w której przyjmowali wandetanib, w związku z czym do porównania pośredniego wykorzystano jedynie te punkty końcowe, które raportowane były w badaniu o akronimie ZETA dla pacjentów przed przejściem do fazy otwartej”, „analizę uzupełniono również o wyniki porównań pośrednich dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego porównywane pomiędzy fazą podwójnie zamaskowaną badania o akronimie EXAM i fazą podwójnie zamaskowaną oraz otwartą łącznie dla badania o akronimie ZETA – ograniczeniem tego porównania był fakt, że analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podstawowej, wykorzystana do porównania pośredniego, uwzględniała zdarzenia progresji nie potwierdzone przez IRC wg kryteriów RECIST (dotyczyło to również porównania dla fazy podwójnie zamaskowanej obydwu badań); w odniesieniu do porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego należy podkreślić brak zbalansowania ryzyka progresji pomiędzy porównywanymi badaniami (podobne ryzyko w prawie 2-krotnie krótszym okresie obserwacji w badaniu o akronimie EXAM)” oraz „różnice w okresie obserwacji badań wykorzystanych do porównania pośredniego (mediana okresu obserwacji w badaniu o akronimie EXAM wynosiła 13,9 miesiąca, a w badaniu o akronimie ZETA 24 miesiące – łącznie dla fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej, nie podano czasu trwania fazy podwójnie zamaskowanej)”.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej RB (ang. *Relative Benefit*) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego RR (ang. *Relative Risk*) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans OR (ang. *Odds Ratio*) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego HR (ang. *Hazard Ratio*) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$ . Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości ważonej różnicy WMD (ang. *Weighted Mean Difference*) w przypadku porównania pośredniego/metaanalizy wyników lub średniej różnicy MD (ang. *Mean Difference*) dla pojedynczych badań, z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$ . Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR). W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych

i metodyki. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście Cochrane'a  $Q$  była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *Random Effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *Fixed Effects*.

W wyniku weryfikacji analizy klinicznej Wnioskodawcy zidentyfikowano następujące nieprawidłowości:

- na str. 59-60 analizy klinicznej Wnioskodawcy, w tabeli 7 (poszczególne działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia), podano następującą wartość dla zaburzenia żołądkowo-jelitowego w postaci biegunki: 0 (0%). Odnaleziona w podanej publikacji referencyjnej, przez analityków Agencji, wartość to: 2 (0,9%),
- przy niektórych wartościach nie podano prawidłowego źródła referencyjnego (np. dane zaczerpnięte do przeprowadzenia porównania pośredniego: str. 94 analizy klinicznej Wnioskodawcy, w tabeli nr 20 (ciężkie działania niepożądane) - wskazano źródło danych *Wells 2012* oraz *Raport IQWiG 2013*, natomiast nie odnaleziono podanych wartości w tych dokumentach, ale odnaleziono je na stronie <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00410761?sect=X30156#evnt> (data dostępu: 21.05.2015 r.).

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ostatecznie w analizie klinicznej Wnioskodawcy korzystano z następujących publikacji/materiałów nieopublikowanych dotyczących badania EXAM: *Elisei 2013*, *Elisei 2013 supp*, raport z RCT EXAM dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzający badanie, doniesień konferencyjnych: *Elisei 2012*, *Brose 2013*, *Sherman 2012*. Dodatkowo, na potrzeby wykonania porównania pośredniego korzystano z następujących źródeł: *Wells 2012* oraz dwóch raportów: przygotowanego przez FDA oraz IQWiG.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione czcionką **bold**.

#### **Czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego – wyniki na podstawie badania EXAM**

##### **Populacja całkowita z badania (bez wyszczególnienia podgrupy pacjentów z mutacją RET)**

Śródkresowa analiza wyników badania EXAM w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, na podstawie danych dla 44% zgonów wymaganych do analizy końcowej nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo (HR = 0,98 [95% CI: 0,63; 1,52]). Analiza uwzględniająca łącznie 75% zgonów wymaganych do analizy końcowej wskazuje na tendencję do wydłużenia okresu czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu do grupy placebo, jednakże również w tym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, (mediana wyniosła 26 mies. dla kabozantynibu vs 20,3 mies. dla placebo; HR=0,83 [95% CI: 0,60; 1,14]).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została oszacowana w grupie placebo, w której nie osiągnięto obiektywnych odpowiedzi na leczenie, natomiast w populacji pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 14,6 miesiąca.

Mediana czasu trwania stabilizacji choroby była dłuższa o 5,1 miesiąca w grupie kabozantynibu niż w grupie placebo, jednak brak wystarczających danych nie pozwolił na ocenę istotności statystycznej powyższej różnicy.

Na podstawie badania wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania kabozantynibu w porównaniu do placebo. Szacowany odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń związanych z progresją choroby w okresie 3, 6, 9 oraz 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia również był istotnie statystycznie wyższy w grupie przyjmującej kabozantynib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (zarówno w ocenie przeprowadzonej przez Niezależny Radiologiczny Komitet (IRC), jak i w ocenie badacza). Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji ogółem oraz progresji choroby w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem w porównaniu do placebo.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej oraz w analizie klinicznej Wnioskodawcy na str. 37 (Tabela nr 4), str. 40 (Schemat nr 1).



Tabela 14. Wyniki oceny skuteczności kabozantynibu w porównaniu do placebo dla wybranych punktów końcowych typu ang. *Time to Event* – wyniki na podstawie badania EXAM

Punkt końcowy		Interwencja		Parametr [95% CI]	Wartość p
		Kabozantynib, mediana [95% CI] N=219 <sup>a</sup>	Placebo, mediana [95% CI] N=111 <sup>a</sup>		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby <sup>b</sup>	ocena IRC (miesiące)	11,2 [8,4; 13,7]	4,0 [3,0; 5,4]	HR=0,28 [0,19; 0,40]	<0,001
	ocena IRC (tygodnie)	48,6 [40,14; 59,71]	17,4 [12,86; 23,57]	HR=0,28 [0,19; 0,40]	<0,0001 <sup>c</sup>
	ocena IRC (miesiące) <sup>d</sup>	11,1	5,4	HR=0,29 [0,20; 0,42]	<0,001
	ocena badacza (miesiące)	13,8	3,1	HR=0,29 [0,21; 0,42]	<0,001
	ocena badacza (tygodnie)	59,9 [47,71; 71,00]	13,3 [12,43; 23,43]	HR=0,29 [0,21; 0,42]	<0,0001 <sup>c</sup>
	ocena badacza (miesiące) <sup>e</sup>	11,2	3,0	HR=0,32 [0,23; 0,43]	<0,0001
Czas wolny do progresji choroby w populacji PP (tygodnie)		48,6	16,6	HR=0,27 [0,19; 0,39]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego	ocena IRC	21,1 [16,59; 28,52]	NA [17,41; NA]	HR=0,98 [0,63; 1,52]	>0,05 <sup>f</sup>
Czas przeżycia całkowitego (miesiące)#		26,0	20,3	HR=0,83 [0,60; 1,14]	wynik nieistotny statystycznie
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	ocena IRC	14,6 [11,1; 17,5] N=208	NA N=104	NA	NA
Czas trwania stabilizacji choroby (miesiące)	ocena IRC	10,8 [8,3; 11,2] N=208	5,7 [5,6; 8,4] N=104	Bd <sup>g</sup>	Bd. <sup>g</sup>

<sup>a</sup> w tabeli podano też wyn k czasu wolnego od progresji choroby dla populacji PP, <sup>b</sup> ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono po wystąpieniu 138 zdarzeń związanych z progresją choroby, <sup>c</sup> analiza przeprowadzona z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych obejmujących wiek w momencie randomizacji ( $\leq 65$ ,  $>65$  lat), i wcześniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, <sup>d</sup> analiza oparta na dacie radiologicznej progresji ustalonej przez IRC w zaplanowanym okresie oceny guza, niezależnie od daty jej udokumentowania w pierwotnej analizie, <sup>e</sup> analiza przeprowadzana przez badacza i oparta na radiologicznej progresji, pogorszeniu klinicznemu objawów i rozpoczęciu systemowej terapii przeciwnowotworowej, <sup>f</sup> oszacowano przez Wnioskodawcę na podstawie przedziału ufności, <sup>g</sup> brak możliwości obliczenia wartości parametru HR i p ze względu na brak wystarczających danych; #dane przedstawione przez analityków Agencji zaczerpnięte z ChPL Cometriq (analiza śródkresowa OS, uwzględniająca łącznie 75% zgonów wymaganych do analizy końcowej).

Dodatkowo w badaniu EXAM podano, że istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo wykazano m.in. w następujących subpopulacjach pacjentów: w wieku:  $\leq 45$  lat,  $>45$  do  $\leq 65$  lat i  $>65$  lat; w subpopulacji kobiet i mężczyzn; u chorych rasy białej, pochodzących z Europy i Północnej Ameryki; w subpopulacjach z oceną sprawności równą 0 i  $\geq 1$ ; wcześniejszą lokalną lub systemową terapią przeciwnowotworową stosowaną jako jedna lub więcej linii leczenia oraz wśród pacjentów nieotrzymujących wcześniej terapii przeciwnowotworowej; subpopulacji chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych; subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lub nieleczonych radioterapią, **w grupie pacjentów z mutacją RET** występującą zarówno w postaci rodzinnej i sporadycznej raka rdzeniastego tarczycy oraz subpopulacji chorych, u których w badaniu początkowym przeprowadzonym przez Niezależny Komitet Radiologiczny: rozpoznano przerzuty tylko do kości lub do kości i innych narządów lub u których nie wykazano przerzutów do kości.

Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby m.in. w subpopulacji pacjentów: rasy innej niż biała, pochodzących z innego rejonu niż Europa/Północna Ameryka.

#### Populacja pacjentów z mutacją RET

W badaniu EXAM przedstawiono także wyniki dotyczące wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo według statusu mutacji RET ogółem oraz mutacji RET M918T w sporadycznym raku rdzeniastym tarczycy. Do mutacji RET M918T ograniczona jest populacja we wnioskowanym programie lekowym, przy czym należy zauważyć, że projekt ocenianego programu lekowego nie zawęża kryterium kwalifikacji dotyczącego tej mutacji tylko do postaci sporadycznej raka rdzeniastego tarczycy. W badaniu odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo dla podgrupy pacjentów ze statusem mutacji RET pozytywnym (HR=0,24), nieznany (HR=0,30) oraz w grupie chorych ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym, a także

negatywnym. Natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku subpopulacji pacjentów z negatywnym statusem mutacji *RET* (HR=0,47) oraz u pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy z nieznanym statusem mutacji M918T. Ponadto według zapisów ChPL Cometriq, dla podgrupy pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET M918T*, wykazano znaczącą poprawę całkowitego przeżycia (HR=0,53, p=0,0179).

**Obiektywna odpowiedź na leczenie, potwierdzona odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa), stabilizacja choroby, progresja choroby, przerwanie/kontynuacja leczenia po zakończeniu okresu obserwacji – wyniki na podstawie badania EXAM, populacja całkowita z badania (bez wyszczególnienia podgrupy pacjentów z mutacją RET)**

Na podstawie wyników badania EXAM wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów raportujących obiektywną odpowiedź na leczenie oraz potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (u których nie wykazano żadnego przypadku wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub potwierdzonej częściowej odpowiedzi na leczenie). Zastosowanie kabozantynibu prowadziło również do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka progresji choroby oraz zwiększenia odsetka pacjentów, u których raportowano wskaźnik stabilizacji choroby oraz wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych i stabilizację choroby/uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12, 24 i 48 tygodniu terapii w porównaniu z placebo. Istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów leczonych kabozantynibem przerwał leczenie w momencie zakończenia obserwacji oraz wymagał konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ogółem, systemowej lub lokalnej) w porównaniu z placebo, podczas gdy zastosowanie kabozantynibu prowadziło do istotnie statystycznie wyższego prawdopodobieństwa kontynuacji terapii w momencie zakończenia obserwacji względem placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo w odniesieniu do: potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, stabilizacji choroby, jak również w odniesieniu do braku możliwości oceny w zakresie odpowiedzi na leczenie (również ze względu na brak danych). W żadnej z analizowanych grup nie obserwowano wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 15. Wyniki oceny skuteczności kabozantynibu w porównaniu do placebo dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy		Interwencja		Parametr [95% CI]	Wartość p
		Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	58/208 (27,9)	0/104 (0)	Peto OR = 6,28 [3,43; 11,48]	<0,05 <0,001*
	ocena badacza	53/211 (25,1)	0/107 (0)	Peto OR = 6,07 [3,25; 11,31]	<0,05 <0,001*
Potwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	0/208 (0)	0/104 (0)	-	-
	ocena badacza	1/211 (0,5)	0/107 (0)	Peto OR = 4,51 [0,07; 285,76]	>0,05
Potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie**	ocena IRC	58/208 (27,9)	0/104 (0)	Peto OR = 6,28 [3,43; 11,48]	<0,05
	ocena badacza	52/211 (24,6)	0/107 (0)	Peto OR = 6,03 [3,22; 11,29]	<0,05
Stabilizacja choroby**	ocena IRC	100/208 (48,1)	52/104 (50,0)	RB = 0,96 [0,76; 1,23]	>0,05
	ocena badacza	101/211 (47,9)	44/107 (41,1)	RB = 1,16 [0,90; 1,54]	>0,05
Progresja choroby**	ocena IRC	18/208 (8,7)	35/104 (33,7)	RR = 0,26 [0,15; 0,43]	<0,05
	ocena badacza	24/211 (11,4)	43/107 (40,2)	RR = 0,28 [0,18; 0,44]	<0,05
Brak możliwości oceny**	ocena IRC	5/208 (2,4)	1/104 (1,0)	RR = 2,50 [0,40; 16,07]	>0,05
	ocena badacza	4/211 (1,9)	2/107 (1,9)	RR = 1,01 [0,22; 4,70]	>0,05
Brak danych**	ocena IRC	27/208 (13,0)	16/104 (15,4)	RR = 0,84 [0,48; 1,49]	>0,05
	ocena badacza	29/211 (13,7)	18/107 (16,8)	RR = 0,82 [0,48; 1,40]	>0,05
Wskaźnik stabilizacji choroby (obiektywna odpowiedź na leczenie + stabilizacja choroby) ***	ocena IRC	115/208 (55,3)	14/104 (13,5)	RB = 4,11 [2,55; 6,84]	<0,05 <0,0001*
	ocena badacza	116/211 (55,0)	19/107 (17,8)	RB = 3,10 [2,06; 4,79]	<0,05 <0,0001*

Punkt końcowy	Interwencja		Parametr [95% CI]	Wartość p	
	Kabozantynib, n/N (%)	Placebo, n/N (%)			
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu	120/208 (57,7)	39/104 (37,5)	RB=1,54 [1,19; 2,05]	<0,05	
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu	91/208 (43,8)	11/104 (10,6)	RB=4,14 [2,38; 7,42]	<0,05	
Stabilizacja choroby lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 48 tygodniu	36/208 (17,3)	3/104 (2,9)	RB=6,00 [2,04; 18,15]	<0,05	
Wykrywalne zmniejszenie rozmiarów docelowych zmian nowotworowych	170/180 (94)	24/89 (27)	RB = 3,50 [2,55; 5,02]	<0,05	
Przerwanie leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji	121/219 (55,3)	96/111 (86,5)	RR =0,64 [0,55; 0,74]	<0,05	
Kontynuacja leczenia w momencie zakończenia okresu obserwacji	98/219 (44,7)	15/111 (13,5)	RB = 3,31 [2,07; 5,46]	<0,05	
Konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej	ogółem	40/219 (18,3)	48/111 (43,2)	RR = 0,42 [0,30; 0,60]	<0,05
	systemowej	24/219 (11,0)	38/111 (34,2)	RR = 0,32 [0,20; 0,50]	<0,05
	lokalnej	18/219 (8,2)	18/111 (16,2)	RR = 0,51 [0,28; 0,93]	<0,05

\* wartości podane w publikacjach referencyjnych \*\*oceny dotyczące odpowiedzi na leczenie dokonano tylko w populacji pacjentów z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania. \*\*\*odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, u których raportowano potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 24 tygodniach leczenia bez wystąpienia progresji choroby lub konieczności zastosowania kolejnej terapii.

**Poziom markerów nowotworowych: kalcytoniny oraz antygenu rakowo-łódkowego – CEA (ang. *Carcino-Embryonic Antigen*) – wyniki na podstawie badania EXAM, populacja całkowita z badania (bez wyszczególnienia podgrupy pacjentów z mutacją RET)**

W opisie badania EXAM podano, że początkowy poziom kalcytoniny i antygenu rakowo-łódkowego (CEA) nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Po 12 tygodniach terapii obserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść kabozantynibu względem placebo w odniesieniu do poziomu zarówno kalcytoniny, jak i CEA (w grupie leczonej kabozantynibem wartości obydwu markerów nowotworowych spadły, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosły). Wykazano również istotną statystycznie przewagę kabozantynibu nad placebo w odniesieniu do średniej procentowej zmiany poziomu kalcytoniny i CEA w 12 tygodniu względem wartości początkowej.

Wartości dotyczące poziomu markerów nowotworowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki oceny skuteczności kabozantynibu w porównaniu do placebo (markery nowotworowe)

		Interwencja		MD [95% CI]	Wartość p
		Kabozantynib, średnia ± SD	Placebo, średnia ± SD		
Kalcytonina (pmol/l)	Wartość początkowa	6370±11332 N=140	8846±15722 N=61	-2476 [-6329,32; 1377,32]	>0,05 0,27 <sup>a</sup>
		Antygen rakowo-łódkowy (μl)	736±3555 N=170	1108±5168 N=71	-372 [-1505,78; 761,78]
Kalcytonina (pmol/l)	Wartość po 12 tyg.	2432±4084 N=140	11454±18379 N=61	-9022 [-12225,37; -5818,63]	<0,05
		Antygen rakowo-łódkowy (μl)	426±1688 N=170	1753±7292 N=71	-1327 [-2488,5; -165,50]
Średnia zmiana poziomu kalcytoniny w 12 tyg. względem wartości początkowej (%)		-45,2±60,71 N=140	57,3±115,4 N=61	-102,5 [-126,91; -78,09]	<0,05 <0,001 <sup>a</sup>
Średnia zmiana poziomu antygenu rakowo-łódkowego w 12 tyg. względem wartości początkowej (%)		-23,7±58,21 N=170	88,7±182,0 N=71	-112,4 [-142,86; -81,94]	<0,05 <0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> wartości podane w publikacjach referencyjnych

**Wyniki porównania pośredniego kabozantynibu vs wandetanibu**

W zakresie skuteczności w porównaniu pośrednim kabozantynibu z wandetanibem przedstawiono wyniki dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem i obiektywnej odpowiedzi na leczenie, raportowanych w fazie podwójnie zamaskowanej (badania EXAM oraz ZETA). Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało heterogeniczności danych (p>0,1 w teście Chi<sup>2</sup>), jak również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również

zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby ogółem i obiektywnej odpowiedzi na leczenie raportowanych podczas fazy podwójnie zamaskowanej badań.

W ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego dla fazy podwójnie zamaskowanej w badaniu EXAM oraz fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie dla badania ZETA. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało heterogeniczność danych ( $p < 0,1$  w teście  $\text{Chi}^2$ ), jedynie w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podstawowej analizie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również czasu przeżycia całkowitego, raportowanych podczas fazy podwójnie zamaskowanej badania EXAM i fazy podwójnie zamaskowanej i otwartej łącznie badania ZETA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na str. 91-93 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabele nr 17, 18 i 19).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na obszerność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, w niniejszym raporcie zaprezentowano wybrane wyniki porównania kabozantynibu z placebo na podstawie badania EXAM. Dodatkowo przedstawiono w sposób opisowy wyniki porównania pośredniego kabozantynibu z wandetanibem.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione czcionką **bold**.

#### **Zdarzenia niepożądane ogółem**

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów w grupie kabozantynibu oraz u prawie wszystkich w grupie kontrolnej (94,5%) –  $\text{RR}=1,06$  [95% CI: 1,02;1,13]. Istotnie statystycznie częściej w grupie kabozantynibu w porównaniu do grupy placebo występowały zdarzenia niepożądane o nasileniu, wg kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3 stopnia ( $\text{RR}=2,38$  [95% CI: 1,68; 3,47]) oraz 3-4 stopnia ( $\text{RR}=2,02$  [95% CI: 1,60; 2,64]), natomiast nieistotnie statystycznie częściej zdarzenia niepożądane o nasileniu 4 stopnia ( $\text{RR}=1,44$  [95% CI: 0,77; 2,74]) oraz 5 stopnia ( $\text{RR}=1,08$  [95% CI: 0,50; 2,40]). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie kabozantynibu w porównaniu do grupy osób przyjmującej placebo występowały zdarzenia niepożądane o nasileniu 1 stopnia ( $\text{RR}=0,13$  [95% CI: 0,05; 0,29]) oraz 2 stopnia ( $\text{RR}=0,63$  [95% CI: 0,43; 0,92]). Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiło w grupie kabozantynibu u 17 na 214 osób, a w grupie kontrolnej u 8 na 109 osób – było ono nieistotnie statystycznie wyższe w grupie kabozantynibu ( $\text{RR}=1,08$  [95% CI: 0,50; 2,40]).

Szczegóły znajdują się na str. 47 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

#### **Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem**

Poniżej w tabeli zostały przedstawione szczegółowe wyniki dla zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 10% osób uczestniczących w badaniu (niezależnie od stopnia nasilenia). Dla zdecydowanej większości przedstawionych wyników były to zdarzenia o nasileniu 1. lub 2. stopnia – w związku z tym odsetek zdarzeń o nasileniu 3. lub większym przedstawiono jedynie, gdy wynosił on  $\geq 5\%$ . Istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (o każdym stopniu nasilenia oraz o st. 3-4) oraz:

- ogółem (każdy stopień nasilenia): biegunka, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, nudności, zmęczenie, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, nadciśnienie, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, wymioty, wysypka, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, suchość skóry, tyśnienie, ból brzucha, dysfonia, zaparcia, hipokalcemia, ból jamy ustnej, ból głowy, ból kończyn, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zespół piekących ust, ból jamy ustnej i gardła, oraz
- zdarzenia o stopniu nasilenia  $\geq 3$ : biegunka, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmęczenie, nadciśnienie, hipokalcemia.

Szczegóły znajdują się na str. 52-55 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa kabozantynibu w porównaniu do placebo – zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Interwencja		RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p
		Kabozantynib, n(%), N=214	Placebo, n(%), N=109		
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	Każdy	211 (98,6)	81 (74,3)	1,33 [1,21; 1,51]	<0,05
	3-4	137 (64,0)	21 (19,3)	3,32 [2,28; 5,00]	<0,05
	5	9 (4,2)	2 (1,8)	2,29 [0,57; 9,33]	>0,05
Biegunka	Każdy	124 (57,9)	22 (20,2)	2,87 [1,98; 4,29]	<0,05
	≥ 3	30 (14,0)	2 (1,8)	7,64 [2,09; 28,68]	<0,05
Zespół dłoniowo-podeszwowy	Każdy	106 (49,5)	2 (1,8)	27,00 [7,64; 98,69]	<0,05
	≥ 3	27 (12,6)	0 (0)	Peto OR=5,17 [2,25; 11,87]	<0,05
Zmniejszenie apetytu	Każdy	87 (40,7)	13 (11,9)	3,41 [2,04; 5,85]	<0,05
Zmniejszenie masy ciała	Każdy	86 (40,2)	7 (6,4)	6,26 [3,11; 12,99]	<0,05
Nudności	Każdy	84 (39,3)	17 (15,6)	2,52 [1,61; 4,05]	<0,05
Zmęczenie	Każdy	82 (38,3)	26 (23,9)	1,61 [1,12; 2,36]	<0,05
	≥ 3	19 (8,9)	2 (1,8)	4,84 [1,30; 18,55]	<0,05
Zaburzenia smaku	Każdy	73 (34,1)	6 (5,5)	6,20 [2,90; 13,66]	<0,05
Zmiana koloru włosów	Każdy	70 (32,7)	1 (0,9)	35,65 [6,47; 203,10]	<0,05
Zapalenie jamy ustnej	Każdy	60 (28,0)	2 (1,8)	15,28 [4,28; 56,31]	<0,05
Nadciśnienie	Każdy	56 (26,2)	4 (3,7)	7,13 [2,81; 18,64]	<0,05
	≥ 3	17 (7,9)	0 (0)	Peto OR=4,90 [1,75; 13,73]	<0,05
Zapalenie błon śluzowych	Każdy	48 (22,4)	4 (3,7)	6,11 [2,40; 16,06]	<0,05
Zwiększenie aktywności AspAT	Każdy	44 (20,6)	4 (3,7)	5,60 [2,19; 14,77]	<0,05
Zwiększenie aktywności AIAT	Każdy	44 (20,6)	3 (2,8)	7,47 [2,56; 22,44]	<0,05
	≥ 3	7 (3,3)	2 (1,8)	1,78 [0,43; 7,49]	>0,05
Wymioty	Każdy	43 (20,1)	1 (0,9)	21,90 [3,94; 125,54]	<0,05
Wysypka	Każdy	40 (18,7)	5 (4,6)	4,07 [1,73; 9,84]	<0,05
Podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi	Każdy	40 (18,7)	2 (1,8)	10,19 [2,82; 37,89]	<0,05
Suchość skóry	Każdy	38 (17,8)	2 (1,8)	9,68 [2,68; 36,05]	<0,05
Oslabienie	Każdy	37 (17,3)	10 (9,2)	1,88 [0,999; 3,64]	>0,05
Łysienie	Każdy	34 (15,9)	1 (0,9)	17,32 [3,10; 99,68]	<0,05
Ból brzucha	Każdy	30 (14,0)	4 (3,7)	3,82 [1,46; 10,25]	<0,05
Dysfonia	Każdy	30 (14,0)	3 (2,8)	5,09 [1,72; 15,53]	<0,05
Zaparcia	Każdy	29 (13,6)	2 (1,8)	7,39 [2,02; 27,76]	<0,05
Hipokalcemia	Każdy	29 (13,6)	4 (3,7)	3,69 [1,41; 9,92]	<0,05
	≥ 3	11 (5,1)	0 (0)	Peto OR=4,75 [1,33; 16,90]	<0,05
Ból j. ustnej	Każdy	27 (12,6)	1 (0,9)	13,75 [2,45; 79,57]	<0,05
Ból głowy	Każdy	27 (12,6)	4 (3,7)	3,44 [1,31; 9,28]	<0,05
Ból kończyn	Każdy	24 (11,2)	5 (4,6)	2,44 [1,004; 6,09]	<0,05
Suchość w ustach	Każdy	23 (10,7)	7 (6,4)	1,67 [0,77; 3,73]	>0,05
Podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi	Każdy	23 (10,7)	1 (0,9)	11,71 [2,07; 68,08]	<0,05
Zespół piekących ust	Każdy	22 (10,3)	0 (0)	Peto OR=5,03 [2,01; 12,54]	<0,05
Ból jamy ustnej i gardła	Każdy	22 (10,3)	2 (1,8)	5,60 [1,51; 21,31]	<0,05

### **Zdarzenia niepożądane związane z zahamowaniem aktywności szlaku VEGF**

W grupie osób przyjmujących kabozantynib w porównaniu do osób przyjmujących placebo istotnie statystycznie częściej występowały następujące zdarzenia niepożądane związane z zahamowaniem aktywności szlaku VEGF: nadciśnienie – zarówno ogółem (RR= 7,13 [95% CI: 3,11; 16,88]) jak i o nasileniu ≥ 3 st. (RR=9,16 [95% CI: 1,61; 53,72]), krwawienie ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) – RR=1,62 [95% CI: 1,004; 2,67] oraz powikłanie w postaci przetoki innej niż żołądkowo-jelitowa (Peto OR=4,68 [95% CI: 1,06; 20,59]). Zdarzenia, które występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib to: krwawienie (o nasileniu ≥ 3 st.), zakrzepica żylna, perforacje żołądkowo-jelitowe, przetoka żołądkowo-jelitowa, wrzód w obrębie brzucha lub miednicy, przetoka inna niż żołądkowa (o nasileniu ≥ 3 st.), zakrzepica tętnicza, białkomocz, komplikacje gojenia się ran, martwica kości szczęki oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Szczegóły znajdują się na str. 55-64 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

### **Laboratoryjne zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów leczonych kabozantynibem**

Istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- ogółem (wszystkie stopnie nasilenia): wzrost aktywności AspAT (RR=2,47 [95% CI: 1,93; 3,25]), wzrost aktywności AlAT (RR=2,08 [95% CI: 1,68; 2,66]), wzrost aktywności ALP (RR=1,49 [95% CI: 1,13; 2,00]), hipokalcemia (RR= 1,95[95% CI: 1,41; 2,76]), hipofosfatemia (RR=2,78 [95% CI: 1,56; 5,07]), hiperbilirubinemia (RR=1,83 [95% CI: 1,11; 3,11]), hipomagnezemia (RR=5,22 [95% CI: 2,03; 13,80]), hipokaliemia (RR=1,99 [95% CI: 1,06; 3,82]), zmniejszenie liczby neutrofilii (RR=2,39 [95% CI: 1,49; 3,92]), zmniejszenie liczby płytek krwi (RR=9,55 [95% CI: 3,80; 24,77]), oraz
- zdarzenia o stopniu nasilenia 3-4: hipokalcemia (RR=4,41 [95% CI: 1,48; 13,56]), zmniejszenie liczby płytek krwi (Peto OR=0,05 [95% CI: 0,005; 0,56]).

Szczegóły znajdują się na str. 56-57 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

### **Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

W analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów leczonych kabozantynibem. Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmujące kabozantynib występowały następujące zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (RR=1,98 [95% CI: 1,01; 3,95]) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (Peto OR=4,68 [95% CI: 1,06; 20,59]).

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie kabozantynibu wystąpiły: zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci nudności, wymiotów oraz zapalenia trzustki, zaburzenia metabolizmu ogółem oraz w postaci hipokalcemii i zmniejszenia apetytu, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem oraz w postaci zespołu dłoniowo-podeszwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz w postaci przetoki tchawicy, zaburzenia naczyniowe ogółem oraz w postaci nadciśnienia.

Szczegóły znajdują się na str. 59-60 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

### **Ciężkie zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych kabozantynibem**

Istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowały następujące zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (RR=5,17 [95% CI: 2,55; 10,79]), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (RR=9,68 [95% CI: 1,70; 56,59]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (RR=8,66 [95% CI: 1,51; 50,85]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (RR=6,11 [95% CI: 1,05; 36,48]) oraz zaburzenia naczyniowe ogółem (Peto OR=4,70 [95% CI: 1,16; 19,05]).

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci biegunki i wymiotów, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci zatoru płucnego oraz nabytej przetoki tchawiczo-przełykowej, zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania ogółem oraz w postaci zapalenia błon śluzowych oraz zmęczenia, zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalcemii i odwodnienia, zaburzenia naczyniowe w postaci nadciśnienia, badania laboratoryjne ogółem oraz w postaci podniesienia poziomu lipazy, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz w postaci zmniejszenia liczby płytek krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem i w postaci zespołu dłoniowo-podeszwowego.

Szczegóły znajdują się na str. 58-59 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 7).

### **Zgony**

Podczas trwania badania wystąpiły 65 zgony na 214 osób w grupie kabozantynibu oraz 30 zgonów na 109 osób z grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo zgonu w grupie osób przyjmujących kabozantynib było nieistotnie statystycznie wyższe niż w grupie placebo (RR=1,10 [95%CI: 0,77; 1,60]).

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i przyczyny zgonów  $\leq 30$  dni oraz  $> 30$  dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa kabozantynibu w porównaniu do placebo - zgony

Punkty końcowe		Interwencje		RR [95% CI]	Wartość p	
		Grupa badana kabozantynib n (%), N=214	Grupa kontrolna placebo n (%), N=109			
Zgony ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu	Ogółem	22 (10,3)	8 (7,3)	1,40 [0,66; 3,01]	>0,05	
	Z powodu progresji choroby	10 (4,7)	5 (4,6)	1,02 [0,38; 2,80]	>0,05	
	Z innych przyczyn	Ogółem	12 (5,6)	3 (2,8)	2,04 [0,64; 6,64]	>0,05
		Niezwiązane z zastosowanym leczeniem	3 (1,4)	2 (1,8)	0,76 [0,16; 3,79]	>0,05
Potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	9 (4,2)	1 (0,9) <sup>a</sup>	4,58 [0,77; 27,86]	>0,05		
Zgony > 30 dni od otrzymania ostatniej dawki preparatu	Ogółem	43 (20,1)	22 (20,2)	1,00 [0,64; 1,58]	>0,05	
	Z powodu progresji choroby	40 (18,7)	19 (17,4)	1,07 [0,66; 1,77]	>0,05	
	Z innych przyczyn	3 (1,4) <sup>b</sup>	3 (2,8) <sup>c</sup>	0,51 [0,12; 2,18]	>0,05	

<sup>a</sup> dodatkowo u jednego pacjenta z grupy placebo, u którego jako przyczynę zgonu uznano progresję choroby w badaniu EXAM raportowano zdarzenie niepożądane 5 stopnia jakim była niewydolność sercowo-płucna, <sup>b</sup> przyczyną zgonu był prawdopodobny zator płuczny u jednego pacjenta, u dwóch innych przyczyna była nieznana, nie wiązano tych zgonów z zastosowanym leczeniem, <sup>c</sup> przyczyną zgonu było zapalenie płuc u jednego pacjenta, u dwóch innych przyczyna była nieznana, nie wiązano tych zgonów z zastosowanym leczeniem

### Wyniki porównania pośredniego kabozantynib vs wandetanib

W zakresie profilu bezpieczeństwa możliwe było porównanie pośrednie interwencji w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia, raportowanych w badaniach EXAM i ZETA, jak również w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca w badaniu EXAM oraz 24 miesiąca w badaniu ZETA.

Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ( $p < 0,1$  w teście  $\chi^2$ ) w odniesieniu do analizy takich punktów końcowych jak: wysypka, wymioty, ból pleców oraz zmniejszenie masy ciała bez względu na stopień nasilenia. Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu pleców oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia, w wyniku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do wandetanibu.

W porównaniu pośrednim nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy profilem bezpieczeństwa kabozantynibu i wandetanibu w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych występujących bez względu na stopień nasilenia: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, zmęczenie, ból głowy, zmniejszenie apetytu, osłabienie, suchość skóry, bezsenność, ból brzucha, kaszel oraz następujących zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : biegunka, nadciśnienie, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, wysypka, osłabienie, duszności, ból pleców, jak również przerwania leczenia w fazie randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem) i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły znajdują się na str. 94-97 analizy klinicznej Wnioskodawcy (Tabela nr 20).

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq zawarto informację, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem są zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemia, utrudnione polykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej oraz nadciśnienie. Najczęstsze działania niepożądane o różnych stopniach nasilenia (występujące u co najmniej 20% pacjentów) obejmowały biegunkę, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie oraz dysfonię. Najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), limfopenię, hipokalcemię, neutropenię, trombocytopenię, hipofosfatemię, hipoalbuminemię oraz hiperbilirubinemię.

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabozantynibu oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne w dniach 08-09.04.2015 r. na następujących stronach internetowych: URPL, EMA, FDA.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania wnioskodawcy przeprowadzonego 05.05.2015 r. nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, spełniającej kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych, odnoszącej się do rozpatrywanego problemu.

W wyniku wyszukiwania Agencji w dniu 21.05.2015 r. odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną SMC 2015 (opisaną także w niniejszym raporcie w rozdziale 9.2. *Rekomendacje refundacyjne*), która w części ekonomicznej odnosiła się do rozpatrywanego problemu, stąd opisano ją w ramach AWA (tabela poniżej).

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><i>Scottish Medicines Consortium</i> 2015 rok SMC 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Szkocja, leczenie dorosłych pacjentów z progresywnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kabozantynib – CABO (lek Cometriq),</li> <li>• najlepsze leczenie wspomagające – BSC (ang. <i>best supportive care</i>)</li> </ul>	<p>Analiza użyteczności kosztów i efektywności kosztów.</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego (NHS).</p> <p>Źródło danych o skuteczności: RCT EXAM</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii kabozantynibem i najlepszym leczeniem wspomagającym w dożywotnym horyzoncie czasu wyniosła 93 141 £/QALY;</li> <li>▪różnica kosztów pomiędzy kabozantynibem i najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 66 204 £, różnica QALY wyniosła 0,71, zaś inkrementalne LYG wyniosły 0,9 (tj. 10,8 miesiąca).</li> </ul> <p>Podkreślono następujące ograniczenia analizy, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪dane dotyczące OS użyte w modelu pochodziły ze śródkresowej analizy i nie wykazały istotnej statystycznie przewagi na korzyść kabozantynibu względem placebo w populacji całkowitej z badania EXAM,</li> <li>▪oszacowania dotyczące przeżycia w subpopulacji wyodrębnionej ze względu na obecność mutacji RET były oparte na analizie post-hoc, śródkresowej analizie (ang. <i>interim analysis</i>) i dlatego są niepewne,</li> <li>▪analiza podstawowa została wykonana przy przyjęciu przeszacowanych wartości użyteczności, ponieważ pochodziły one z badań, w których oceniana populacja była w mniej zaawansowanym stanie klinicznym nowotworu tarczycy,</li> <li>▪niedoszacowane koszty wizyt lekarskich stanu bez progresji i przeszacowane dla stanu progresji,</li> <li>▪niedoszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,</li> <li>▪nie uwzględniono kosztów terapii po progresji choroby, ani kosztów ewentualnych terapii po niepowodzeniu terapii kabozantynibem, co sprawia, że wartość współczynnika ICUR jest niepewna.</li> </ul> <p>Stwierdzono także, że ze względu na fakt, że wnioskowane wskazanie obejmuje chorobę ultrazadką SMC akceptuje większą niepewność dla oszacowań ekonomicznych.</p>



#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego”.

##### Technika analityczna

Posłużono się analizą kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*) i analizą kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*).

##### Porównywane interwencje

Cometriq (kabozantynib) vs placebo (najlepsza opieka wspomagająca).

##### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie czasu 80 lat.

##### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i 5% efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,

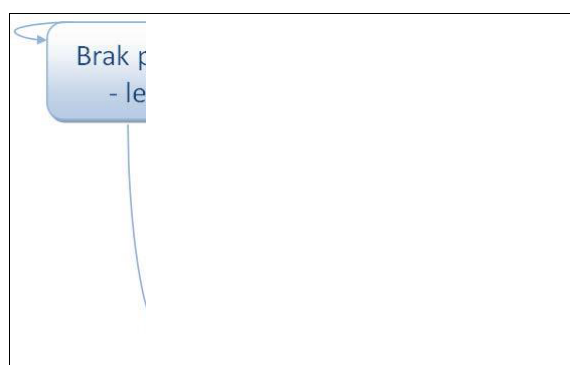
zaś w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie od 0% do 10%, a dla efektów w zakresie od 0% do 5%.

##### Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty różniące: koszt leków, koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych, koszt świadczeń szpitalnych, koszty opieki paliatywnej i hospicyjnej.

##### Model

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny Markova przygotowany w programie MS Excel. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu wnioskodawcy były terapia kabozantynibem oraz terapia placebo (rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające). W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: brak progresji (u osób leczonych kabozantynibem), brak progresji (u osób otrzymujących placebo i osób, które przestały być leczone kabozantynibem), progresja i zgon. Schemat modelu przedstawiono poniżej.



Ryc. 1 Schemat modelu wnioskodawcy

Długość cyklu w modelu wynosiła 1 miesiąc. Zastosowano korektę połowy cyklu. W ramach modelowania wyników przedstawiono wyniki analiz wrażliwości: probabilistycznych i deterministycznych (jedno- i wielokierunkowych analiz wrażliwości).

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Długość horyzontu czasu	960 cykli (80 lat)	Założenie wnioskodawcy na podst. RCT EXAM (najniższy wiek pacjenta w badaniu to 20 lat)
Koszt miesięczny podania CABO		Obliczenia na podst. opinii ekspertów wnioskodawcy
Koszt opakowania CABO (CHB)		Założenie wnioskodawcy
Wypadkowa względna intensywność dawki CABO		Na podst. raportu z RCT EXAM i RCT EXAM
Skumulowane ryzyko dyskontynuacji w okresie trwania RCT EXAM	21,96%	
<b>Odsetek wykorzystywania leków w BSC</b>		
	Grupa badania: Grupa kontrolna: Grupa badania: Grupa kontrolna:	Założenie wnioskodawcy, raport z RCT EXAM
	Grupa badania: Grupa kontrolna:	
	Grupa badania: Grupa kontrolna:	
	Grupa badania: Grupa kontrolna:	
<b>Miesięczny koszt dodatkowych leków stosowanych w terapii*</b>		
CABO	NFZ: 201,34 zł Pacjent: 19,76 zł	RCT EXAM, założenie wnioskodawcy na podst. opinii ekspertów
PLC	NFZ: 169,36 zł Pacjent: 16,23 zł	
<b>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych</b>		
Biegunka w stopniu >= III	CABO: 15,9% PLC: 1,8%	RCT EXAM (działania niepożądane w stopniu przynajmniej III, raportowane u minimum 10% pacjentów leczonych kabozantyn b em, występujące istotnie częściej w jednej z grup)
Zespół ręka-stopa w stopniu >= III	CABO: 12,6% PLC: 0,0%	
Zmniejszenie masy ciała w stopniu >= III	CABO: 4,7% PLC: 0,0%	
Zmęczenie w stopniu >= III	CABO: 9,3% PLC: 2,8%	
Nadciśnienie w stopniu >= III	CABO: 8,4% PLC: 0,9%	
Duszności w stopniu >= III	CABO: 2,3% PLC: 10,1%	
Oslabienie w stopniu >= III	CABO: 4,2% PLC: 0,0%	
Hipokalcemia w stopniu >= III	CABO: 5,1% PLC: 0,0%	
Zmniejszenie liczby płytek krwi w stopniu III-IV	CABO: 0,0% PLC: 2,8%	
<b>Jednorazowy koszt leczenia działań niepożądanych</b>		
Biegunka w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	Założenie na podst. opinii ekspertów wnioskodawcy
Zespół ręka-stopa w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Zmniejszenie masy ciała w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Zmęczenie w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Nadciśnienie w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Duszności w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Oslabienie w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Hipokalcemia w stopniu >= III	NFZ: Pacjent:	
Zmniejszenie liczby płytek krwi w stopniu III-IV	NFZ: Pacjent:	
<b>Koszty miesięcznej opieki nad pacjentem z perspektywy NFZ</b>		
Brak progresji, pacjenci leczeni		Założenie na podst. opinii ekspertów wnioskodawcy
Brak progresji, pacjenci nieleczeni		
Progresja		
<b>Koszt opieki po progresji</b>		
Koszt opieki paliatywnej i farmakoterapii z perspektywy NFZ na miesiąc		Założenie na podst. opinii ekspertów wnioskodawcy
Koszt farmakoterapii na miesiąc,		

Parametr	Wartość	Źródło
perspektywa pacjenta		
Jednorazowy koszt radioterapii z perspektywy NFZ		
Jednorazowy koszt „końca życia” z perspektywy NFZ (tj. hospicjum domowego i stacjonarnego)		
Użyteczność stanów zdrowia		
Brak progresji (PFS) - leczenia kabozantyn bem		Założenie o obniżeniu wartości użyteczności o [ ] w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (na podstawie modelu pierwotnego dostarczonego przez wnioskodawcę wykonawcy analiz) i <i>Blamey 2005</i>
Brak progresji - nieleczeni	0,796	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie <i>Blamey 2005</i>
Progresja	0,625	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie <i>Pacini 2006</i>

\*Założenie odnośnie do stosowania w terapii innych, dodatkowych leków wynika z RCT EXAM i opinii ekspertów wnioskodawcy. W RCT EXAM prócz CABO i PLC podawano także inne leki: stosowane w standardowym leczeniu lub podawane ze względu na występujące zdarzenia niepożądane. Eksperti wnioskodawcy w badaniu kwestionariuszowym także wskazali leki stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii CABO i stosowane dodatkowo w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. Wnioskodawca uznał zatem, że część leków, które były podawane w RCT EXAM i zostały wskazane przez ekspertów, jest stosowana w leczeniu zdarzeń niepożądanych, zaś pozostałe leki (te niewskazane przez ekspertów a podawane w trakcie badania EXAM oraz wskazane dodatkowo) stanowią BSC.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem modeli parametrycznych przeżycia w miejsce indywidualnych danych pacjentów”.
- „Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce; rdzeniasty rak tarczycy jest chorobą rzadką, przez co informacje na temat zużycia zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji są trudne do zdobycia. Przy braku bardziej wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski, przy czym na niektóre pytanie uzyskano odpowiedź wyłącznie od jednego eksperta”.
- „W analizie uwzględniono wyniki kliniczne w postaci wpływu leczenia na przeżycie całkowite pochodzące z niedojrzałej analizy (ang. *interim*)”.
- „Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy są ograniczone informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. W analizie uwzględniono dane dla pacjentów z populacji zbliżonej do wnioskowanej (założenie konserwatywne), natomiast w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono wnioskowanie z pominięciem jakości życia (wnioskowanie na podstawie lat życia)”.

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	Określenie charakterystyki populacji pacjentów w modelu w zakresie np. średniego wieku chorych, odsetka kobiet, długości trwania życia nie jest możliwe.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca definiuje populację jako „dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również subpopulację pacjentów z mutacją RET”.  W ramach AWA, ze względu na zapisy projektu programu lekowego, przedstawiono wyniki dla pacjentów z mutacją RET M918T jako wynik analizy podstawowej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca definiuje interwencję jako: „stosowanie produktu leczniczego Cometriq (...) w monoterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji.”
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag (patrz komentarz rozdział 4.4 .Ocena modelu wnioskodawcy).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy nie wykonano z perspektywy społecznej, ponieważ „ewentualne kategorie kosztów pośrednich (...) nie są mierzalne w warunkach polskich”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęte perspektywy są zgodne z § 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ocenianej interwencji bazują na śródkresowej analizie, w związku z czym należy je traktować z ostrożnością.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w technicznym 80-letnim horyzoncie czasu (długość horyzontu przyjęto na podstawie wieku najmłodszego uczestnika RCT EXAM - 20 lat). Wątpliwości analityków odnośnie do długości przyjętego horyzontu dotyczą faktu, że osiągnięte wyniki w postaci PFS i OS nie uwzględniają średniego wieku pacjentów, zatem możliwe jest, że chory w wieku np. 54 lat (średnia wieku w RCT EXAM wyniosła 54,4 lata (SD=13,3)) zgodnie z modelem będzie leczony znacznie ponad oczekiwaną długość życia, jaka wynikałaby z danych Głównego Urzędu Statystycznego dla populacji generalnej w Polsce.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Patrz komentarz rozdział 4.4 .Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację.

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił informacje o przeprowadzeniu walidacji modelu, która polegała na: wprowadzeniu do modelu skrajnych wartości wejściowych i sprawdzeniu uzyskiwania oczekiwanych wyników, testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych, analizie kodu programu oraz porównaniu otrzymywanych wyników z wynikami z badania *Boostrom 2009*.

Agencja przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszybie kalkulacyjnym przez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym, a także sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Poniżej przedstawiono wyniki weryfikacji przeprowadzonej przez analityków Agencji.

##### **Wybór komparatorów**

W opinii analityków Agencji w analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano się z właściwym komparatorem, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym. Szczegółowy komentarz dotyczący alternatywnych technologii medycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

**W związku z powyższym, z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

##### **Wybór użyteczności stanów zdrowia**

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących jakości życia pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto wartości użyteczności w stanie braku progresji z badań przeprowadzonych wśród pacjentów z mniej zaawansowaną postacią raka tarczycy, co pozwala przypuszczać, że uzyskiwane użyteczności dla stanu brak progresji są zawyżone.

Podobną opinię wyraziło SMC w rekomendacji z 2015 roku dla leku Cometriq. W ramach oceny SMC ze względu na powyżej opisaną niepewność, przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości uwzględniając wartość użyteczności dla stanu brak progresji niższą o 10% od wartości wynikającej z badań.

W związku z powyższym w ramach weryfikacji założeń modelu wnioskodawcy w niniejszej analizie również przetestowano wpływ powyżej opisanych niepewności na wyniki analizy ekonomicznej, uwzględniając za SMC 10% obniżenie wartości użyteczności w stanie brak progresji (w grupie leczonej CABO wartość skorygowana z uwzględnieniem obniżenia użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania CABO wyniosła ostatecznie - [redacted], zaś w grupie PLC – [redacted]).

Przeprowadzone obliczenia wykazały wzrost wartości współczynnika ICUR względem analizy podstawowej wnioskodawcy o ok. 5%, tj. ICUR w perspektywie płatnika publicznego wyniósł 151 tys. zł/QALY, zaś w perspektywie wspólnej 152 tys. zł/QALY (w analizie podstawowej wnioskodawcy ICUR wyniósł około 144 tys. zł/QALY w obu analizowanych perspektywach).

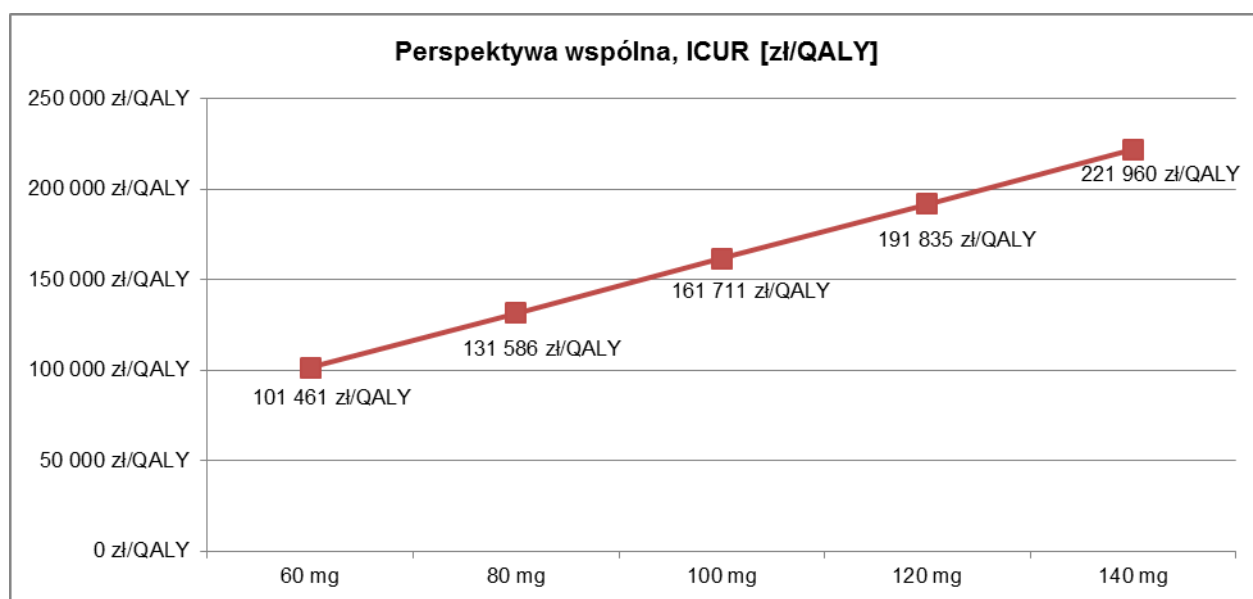
Należy przy tym podkreślić, że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy również testowano alternatywne oszacowania użyteczności w oparciu o dane wskazane przez ekspertów (brak progresji – leczeni CABO: [redacted], brak progresji – leczeni PLC: [redacted], progresja: [redacted]), w ramach których przyjęto jeszcze niższe wartości użyteczności w stanie brak progresji oraz progresji niż te wynikające z uwag przedstawionych w raporcie SMC. Uzyskane w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wyniki wskazują na wzrost współczynnika ICUR do wartości: 173 tys. zł/QALY oraz 174 tys. zł/QALY odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

Mając na uwadze powyższe, można stwierdzić, iż wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy mogą być zawyżone, a obniżenie tych wartości skutkuje wzrostem parametru ICUR, lecz nie zmienia wnioskowania odnośnie opłacalności terapii. Należy także zaznaczyć, iż wybór właściwych wartości użyteczności jako podstawowych cechuje się niepewnością i jest ograniczeniem analizy wnioskodawcy.

Ponadto, zwrócono uwagę, iż w modelu wnioskodawcy błędnie wprowadzono wartość użyteczności dla stanu progresja tj. 0,625, podczas gdy poprawną wartością jest: 0,624 (zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji w oparciu o publikację *Pacini 2006* i metodykę podaną w *Ara 2008* oraz zgodnie z rekomendacją SMC), przy czym wprowadzenie do modelu poprawnej wartości w niewielkim stopniu wpływa na wzrost współczynnika ICUR (wzrost ICUR o 0,05%).

### **RDI (ang. Relative Dose Intensity), względna intensywność dawki**

W opinii analityków Agencji przyjęte założenie na podstawie protokołu badania EXAM odnośnie do rzeczywistego zużycia kabozantynibu (na poziomie [redacted] dawki planowanej) jest zasadne, aczkolwiek należy zauważyć, iż według opinii ekspertów wnioskodawcy (pytanie ankietowe nr 11<sup>1</sup>) średnie zużycie w praktyce (dawka dobowo mg/dobę) kabozantynibu u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wynosić będzie [redacted]. W ramach weryfikacji założeń, analitycy Agencji przetestowali wpływ dawkowania w zakresie 60-140 mg/dobę (zakres dawki zgodny z opisem programu lekowego oraz ChPL) na wyniki analizy (patrz poniższy wykres). Należy przy tym zaznaczyć, że przyjęcie RDI na maksymalnym poziomie 100%, jest mało prawdopodobne i obarczone znaczną niepewnością. Ponadto założono, że osiągnane efekty zdrowotne oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w zależności od wielkości dawki leku, co stanowi dodatkowe ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników.



Ryc. 2 Zależność wartości współczynnika ICUR od zastosowanej dawki CABO, perspektywa wspólna

Analizując dane na powyższym wykresie, można wnioskować, iż przyjęte w modelu ekonomicznym dawkowanie ma znaczny wpływ na wyniki analizy. W perspektywie wspólnej, przy założeniu minimalnego dawkowania na poziomie 60 mg/dobę, oceniana technologia jest efektywna kosztowo (ICUR wynosi 101 tys. zł/QALY, z kolei przy założeniu maksymalnego dawkowania na poziomie 140 mg/dobę, jest nieefektywna kosztowo (ICUR wynosi 222 tys. zł/QALY).

Mając na uwadze powyższe, można stwierdzić, iż przyjęta w modelu wysokość dawki (która w ocenianym programie lekowym jest zależna od wystąpienia toksyczności) jest parametrem cechującym się znacząco niepewnością i ma istotny wpływ na efektywność kosztową ocenianej technologii.

### **Ograniczenia wg analityków Agencji:**

- wyniki modelowania dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS) pochodzą z analizy śródkresowej (ang. *interim analysis*), stąd przeprowadzone modelowanie oparte na OS jest obarczone niepewnością. Uzyskiwane w modelu mediany OS zarówno dla populacji ogólnej jak i dla populacji pacjentów z mutacją *RET M918T*, wydają się przeszacowane w szczególności dla ramienia Cometriqu. W odniesieniu do populacji ogólnej uzyskiwany efekt jest tym bardziej mało wiarygodny ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (dla porównania CABO vs PLC mediana OS: z badania EXAM wyniosła 26,0 mies. vs 20,3 mies., natomiast z modelu wnioskodawcy wyniosła 33,4 mies. vs 22,1 mies.). W odniesieniu do populacji pacjentów z mutacją *RET M918T* w modelu wnioskodawcy także uzyskano korzystniejsze wyniki w ramieniu Cometriqu w porównaniu do uzyskanych w badaniu (dla porównania CABO vs PLC mediana OS: zaczerpnięta z krzywej Kaplana-Meiera przedstawionej w ChPL Cometriq wyniosła około 34 mies. vs 19 mies., natomiast z modelu wnioskodawcy wyniosła 39,8 mies. vs 17,8 mies.). Co prawda dla podgrupy

pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET* M918T, wykazano znaczącą statystycznie poprawę całkowitego przeżycia, jednakże wyniki te bazują na śródkresowej analizie post-hoc w podgrupach i należy je traktować z ostrożnością, co podkreślono także w rekomendacji refundacyjnej SMC z 2015 r. dla leku Cometriq.

- wnioskowanie odnośnie do skuteczności ocenianej technologii w 80. letnim horyzoncie na podstawie danych ze śródkresowej analizy wyników dla około 3,5 lat obserwacji jest obarczone niepewnością,
- część założeń w modelu, w tym dane kosztowe, oparta jest na opinii jedynie 2 ekspertów klinicznych, przez co przedstawione na ich podstawie oszacowana obarczone są niepewnością,
- nie przekazano kart kwestionariuszy eksperckich, stąd nie można było sprawdzić poprawności wprowadzonych do modelu odpowiedzi.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach AWA przedstawiono wyniki jedynie dla podgrupy pacjentów ze stwierdzoną mutacją *RET* M918T (ograniczenie wynikające z zapisów projektu programu lekowego).

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania kabozantynibu z placebo w horyzoncie czasowym analizy

Efekty zdrowotne	kabozantynib	placebo
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	2,531	1,188
Liczba zyskanych lat życia (LYG)	3,711	1,785

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania kabozantynibu z placebo w horyzoncie czasowym analizy

Kategoria kosztów	kabozantynib	placebo
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszt farmakoterapii [zł]		0,00
Koszt opieki, koszt podania [zł]		19 910,65
Koszt terapii działań niepożądanych [zł]		36,38
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>213 004,04</b>	<b>19 947,03</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Koszt farmakoterapii [zł]		0,00
Koszt opieki, koszt podania [zł]		20 259,12
Koszt terapii działań niepożądanych [zł]		37,64
<b>Koszty łączne [zł]</b>	<b>213 749,57</b>	<b>20 296,76</b>

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	kabozantynib vs placebo
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALY: 1,343</b> <b>LYG: 1,926</b>
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	193 057,01
<b>ICUR [zł/QALY]</b> <b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>143 705,82 zł/QALY</b> <b>100 257,56 zł/LYG</b>
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	193 452,82
<b>ICUR [zł/QALY]</b> <b>ICER [zł/LYG]</b>	<b>144 000,45 zł/QALY</b> <b>100 463,10 zł/LYG</b>

Według modelu wnioskodawcy zastosowanie kabozantynibu wśród pacjentów ze stwierdzoną mutacją *RET* M918T wiąże się z koniecznością ponoszenia większych kosztów niż w przypadku zastosowania placebo, rozumianego jako najlepsze leczenie wspomagające, zarówno z perspektywy płatnika publicznego (różnica kosztów CABO vs PLC wyniosła 193 057,01 zł) jak i perspektywy wspólnej (różnica kosztów CABO vs PLC wyniosła 193 452,82 zł). Zastosowanie kabozantynibu pozwala za to osiągnąć lepsze wyniki zdrowotne niż

zastosowanie placebo, rozumiane jako lata życia skorygowane o jakość (różnica QALY CABO vs PLC wyniosła 1,343).

Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności dla porównania terapii kabozantynibem i placebo wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 143 705,82 zł/QALY, zaś z perspektywy wspólnej 144 000,45 zł/QALY. Zastosowanie kabozantynibu w porównaniu do zastosowania placebo przekracza zatem przyjęty próg opłacalności wynoszący 119 577 zł, zatem oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cometriq wynosi z perspektywy NFZ **17 351,39 zł**, zaś z perspektywy wspólnej **17 304,40 zł**.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie parametrów, których zmiana spowoduje wzrost wartości współczynnika ICUR o  $\geq 5\%$  względem wartości otrzymanej w analizie podstawowej.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości na podstawie modelu wnioskodawcy – populacja pacjentów z RET M918T

Perspektywa	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
<b>Jednokierunkowa analiza wrażliwości</b>					
Płatnik publiczny	Długość horyzontu czasowego	36 miesięcy	322 474	+224%	7 753,32
	Roczna stopa dyskontowa dla efektów	5%	152 420	+106%	16 260,94
	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	0%	151 630	+106%	16 247,80
	Skumulowane ryzyko dyskontynuacji w okresie trwania badania EXAM	16,69%	155 436	+108%	15 938,25
	Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji – waga użyteczności w stanie progresji	0,552	152 434	+106%	16 259,27
	Miesięczny koszt opieki paliatywnej oraz koszt farmakoterapii (NFZ)	1 983,82 PLN	155 558	+108%	15 461,01
Wspólna	Długość horyzontu czasowego	36 miesięcy	322 770	+224%	7 733,70
	Roczna stopa dyskontowa dla efektów	5%	152 733	+106%	16 213,95
	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	0%	151 993	+106%	16 191,71
	Skumulowane ryzyko dyskontynuacji w okresie trwania badania EXAM	16,69%	155 734	+108%	15 894,64
	Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji - waga użyteczności w stanie progresji	0,552	152 747	+106%	16 212,28
	Miesięczny koszt opieki paliatywnej oraz koszt farmakoterapii (NFZ)	1 983,82 PLN	155 852	+108%	15 414,02
<b>Wielokierunkowa analiza wrażliwości</b>					
Płatnik publiczny	Roczna stopa dyskontowa	5% dla efektów, 5% dla kosztów	152 420	+106%	16 260,94
	Parametryczny model OS	Gompertz	192 817	+134%	12 734,20
	Tendencja modeli przeżycia	dolna granica predykcji	171 707	+119%	14 329,51
	Wagi użyteczności na podstawie opinii ekspertów	Brak progresji (PFS) - leczeni kabozantynibem: Brak progresji – nieleczeni: Progresja:	173 448	+121%	14 080,84
Wspólna	Roczna stopa dyskontowa	5% dla efektów, 5%	152 733	+106%	16 213,95



Perspektywa	Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
		dla kosztów			
	Parametryczny model OS	Gompertz	193 114	+134%	12 699,87
	Tendencja modeli przeżycia	dolna granica predykcji	172 011	+119%	14 289,46
	Wagi użyteczności na podstawie opinii ekspertów	Brak progresji (PFS) - leczeni kabozantynibem: Brak progresji – nieleczeni: Progresja:	173 804	+121%	14 033,84

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1000 symulacji wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej - użyteczności stosowania wnioskowanej technologii zamiast placebo wynosi ok 20%.

#### 4.6. Obliczenia Agencji

Brak.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

W ramach szacowania wielkości populacji docelowej w latach 2015-2017 uwzględniono m.in. następujące źródła danych:

- informacje z Krajowego Rejestru Nowotworów w zakresie zapadalności na raka tarczycy w latach 1999-2012,
- opublikowane dane epidemiologiczne dotyczące rozważanej jednostki chorobowej,
- informację na temat liczby kobiet i mężczyzn w Polsce w 2014 r.,
- wyniki badania klinicznego EXAM w zakresie odsetka pacjentów z mutacją RET, oraz
- wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 2014 r. wśród 2 ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy oszacowano roczną wielkość populacji osób z rakiem tarczycy, następnie przyjęto wartości dotyczące odsetka raka rdzeniastego spośród wszystkich raków tarczycy: w scenariuszu podstawowym przyjęto 5,9% (wartość zaczerpnięta z badania przeprowadzonego na populacji śląskiej), za wartość minimalną przyjęto 2% (na podstawie *Aschebrook-Kilfoy 2013*), natomiast za wartość maksymalną przyjęto taką samą wartość jak w scenariuszu podstawowym tj. 5,9%.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych Wnioskodawcy oszacowano odsetek postaci nieoperacyjnej raka rdzeniastego tarczycy, miejscowo zaawansowanej lub z obecnością przerzutów odległych oszacowano na poziomie od [redacted] oraz odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego na poziomie od [redacted]. Następnie odsetek pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji RET oszacowano na poziomie od [redacted] (średnio 48% - wartość z badania EXAM).

W ramach AWA wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji z mutacją RET zostały przedstawione jako analiza podstawowa – populacja ta jest najbliższa zapisom proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

#### Perspektywa

Analizę wykonano w perspektywie płatnika publicznego (NFZ).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2,5 letnim horyzoncie czasu obejmującym okres od 01.07.2015 do 31.12.2017 r.

#### Kluczowe założenia

- założono, że produkt leczniczy Cometriq w proponowanym programie lekowym „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej,
- przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty: zakres włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego i skłonność lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii, długość trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz przedłużenie życia pacjentów z analizowanej populacji, które wg wnioskodawcy przedłoży się na wzrost jej liczebności w horyzoncie czasowym,
- moment stabilizacji rynku w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy został określony ostatecznie na 1. rok realizacji proponowanego programu lekowego,
- według założeń wnioskodawcy istotny wzrost liczby pacjentów żyjących z rakiem rdzeniastym tarczycy w Polsce obserwowany będzie dopiero od 5. roku realizacji wnioskowanego programu lekowego,
- w ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji

---

refundowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” („nowy scenariusz”), przedstawione w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono następujące koszty różniące: koszt leków, koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych, koszt świadczeń szpitalnych, koszty opieki paliatywnej i hospicyjnej.

### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

- „W ramach (...) analizy część parametrów określono w ramach modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również (...) analizy wpływu na budżet”,
- „ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do schematów postępowania uwzględnionych w ramach (...) analizy. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów klinicznych. Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich, czy wiarygodnych danych dotyczących wielkości populacji docelowej”.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczba dostępnych danych na temat liczebności populacji docelowej była ograniczona ze względu na specyfikę jednostki chorobowej z wniosku (osoby z chorobą rzadką tj. rak rdzeniasty tarczycy) oraz szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Główne wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione dla oszacowanej populacji docelowej bez wyszczególnienia osób z obecnością mutacji protoonkogenu RET M918T - została ona przedstawiona jako wariant analizy wrażliwości i to w szerszej populacji – pacjenci z obecnością mutacji RET (bez wyszczególnienia jej rodzaju).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wydaje się, że osiągnięcie zakładanego przez Wnioskodawcę (założenie na podstawie badania kwestionariuszowego) wysycenia rynku jest prawdopodobne. Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor kinazy tyrozynowej (w ocenianym wskazaniu). Natomiast leki z tej grupy są wskazywane przez ekspertów Agencji oraz większość odnalezionych wytycznych klinicznych jako dotychczas najskuteczniejsza forma terapii dla osób z postępującym, nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Założono utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

**Komentarz analityków Agencji odnośnie oszacowania populacji docelowej**

Zidentyfikowano następujące ograniczenia oszacowania przez wnioskodawcę populacji docelowej:

- w analizie wnioskodawcy w ramach szacowania maksymalnej rocznej wielkości populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, wykorzystano odsetek osób z rakiem rdzeniastym tarczycy na poziomie 5,9%. Należy zauważyć, iż w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy na str. 25 podano informację w oparciu o odnalezione piśmiennictwo, iż „Rak rdzeniasty tarczycy stanowi od 5–10% wszystkich nowotworów tarczycy”. Także w innej publikacji *Gryczyńska 2005* wskazano, iż rak rdzeniasty tarczycy stanowi 5-10% raków tarczycy. Mając na uwadze powyższe, w ramach obliczeń własnych Agencji (patrz



## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Wnioskodawca założył w scenariuszu nowym, w wariantach podstawowym, że w pierwszym roku refundacji wnioskowanej technologii, obejmującym okres 6. miesięcy, leczonych będzie **10 osób** (zakres wariantów minimalnego i maksymalnego 1-22 os.), w 2. roku leczonych będzie **31 osób** tj. 10 osób z poprzedniego roku i 21 osób rozpoczynających terapię (zakres wariantów minimalnego i maksymalnego 3-68 os.), natomiast w 3. roku leczonych będzie **53 osoby** tj. 31 osób z poprzedniego roku oraz 22 osoby rozpoczynające terapię (zakres wariantów minimalnego i maksymalnego 5-117 os.).

Według oszacowań Wnioskodawcy koszty inkrementalne (całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego) dla populacji osób z obecnością mutacji RET wyniosły:

- w 2015 r. (VII-XII) – 1. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 848 052 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 65 596 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 1 857 959 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2016 r. – 2. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 2 573 224 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 198 233 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 5 660 436 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2017 r. – 3. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 3 699 216 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 283 699 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 8 173 993 PLN w scenariuszu maksymalnym.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa (osoby z obecnością mutacji RET)

Kategoria kosztów	Rok	Scen. nowy [PLN]	Scen. istniejący [PLN]	Różnica: nowy vs istniejący [PLN]
<b>Scenariusz podstawowy</b>				
Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji	2015 (VII-XII)		0	
	2016		0	
	2017		0	
Koszt opieki w stanie brak progresji oraz koszt podania leku	2015 (VII-XII)		12 331	
	2016		28 129	
	2017		31 893	
Koszt opieki w stanie progresji	2015 (VII-XII)		17 806	
	2016		118 446	
	2017		260 257	
Koszt leczenia działań niepożądanych	2015 (VII-XII)		365	
	2016		763	
	2017		797	
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego	2015 (VII-XII)	878 554	30 502	848 052
	2016	2 720 562	147 338	2 573 224
	2017	3 992 163	292 947	3 699 216
<b>Scenariusz minimalny</b>				
Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji	2015 (VII-XII)		0	
	2016		0	
	2017		0	
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego	2015 (VII-XII)	67 955	2 359	65 596
	2016	209 600	11 368	198 233
	2017	306 219	22 520	283 699
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji	2015 (VII-XII)		0	
	2016		0	
	2017		0	
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego	2015 (VII-XII)	1 924 784	66 826	1 857 959
	2016	5 984 054	323 618	5 660 436
	2017	8 819 776	645 783	8 173 993

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Ponadto w ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono oszacowania dla populacji całkowitej, bez ograniczenia do pacjentów ze statusem mutacji RET, tj. dla populacji szerszej niż wnioskowana. Według oszacowań Wnioskodawcy koszty inkrementalne wyniosły:

- w 2015 r. (VII-XII) – 1. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 1 676 526 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 263 077 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 2 889 355 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2016 r. – 2. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 4 661 701 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 728 286 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 8 069 634 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2017 r. – 3. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 6 297 477 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 979 255 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 10 952 318 PLN w scenariuszu maksymalnym.

## 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przetestowano wpływ na wynik analizy wpływu na budżet w scenariuszu maksymalnym uwzględnienia alternatywnego maksymalnego odsetka osób z rakiem rdzeniastym tarczycy na poziomie 10%.

Według alternatywnych oszacowań na podstawie modelu wnioskodawcy, w scenariuszu nowym, w wariancie maksymalnym, w pierwszym roku refundacji wnioskowanej technologii, obejmującym okres 6. miesięcy, leczonych będzie **37 osób**, w 2. roku leczonych będzie **115 osób** tj. 37 osób z poprzedniego roku i 78 osób rozpoczynających terapię, natomiast w 3. roku leczonych będzie **197 osób** tj. 115 osób z poprzedniego roku oraz 82 osoby rozpoczynające terapię.

Tabela 29. Zestawienie parametrów do obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wartość w analizie wnioskodawcy	Uwzględnione zmiany	Wartość w obliczeniach Agencji
Odsetek pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy	5,9%	Maksymalny odsetek osób z rakiem rdzeniastym tarczycy z publikacji <i>Gryczyńska 2005</i>	10%

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie płatnika publicznego: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia własne Agencji (osoby z obecnością mutacji RET)

Kategoria kosztów	Rok	Scen. nowy [PLN]	Scen. istniejący [PLN]	Różnica: nowy vs istniejący [PLN]
<b>Wariant maksymalny</b>				
Koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji	2015 (VII-XII)		0	
	2016		0	
	2017		0	
Koszt opieki w stanie brak progresji oraz koszt podania leku	2015 (VII-XII)		45 789	
	2016		105 014	
	2017		119 717	
Koszt opieki w stanie progresji	2015 (VII-XII)		66 118	
	2016		440 640	
	2017		971 837	
Koszt leczenia działań niepożądanych	2015 (VII-XII)		1 357	
	2016		2 851	
	2017		2 995	
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego	2015 (VII-XII)	3 262 346	113 264	3 149 082
	2016	10 142 464	548 505	9 593 959
	2017	14 948 773	1 094 548	13 854 225

Należy zaznaczyć, iż wyniki inkrementalne wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawione w powyższej tabeli stanowią skrajne oszacowanie dla wariantu maksymalnego, w związku z czym wnioskowanie na jego podstawie odnośnie inkrementalnego wpływu na budżet płatnika publicznego obarczone jest niepewnością.



## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie ekspertów, którzy w swoich stanowiskach przekazali uwagi dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

Tabela 31. Uwagi ekspertów do treści proponowanego programu lekowego

Ekspert	Uwagi do treści wnioskowanego programu lekowego
Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Do programu lekowego w przesłanej mi wersji nie mam zasadniczo uwag innych niż te, które zawarłem wcześniej w korespondencji z Ministerstwem Zdrowia. Moja uwaga dotycząca sposobu antykoncepcji została uwzględniona w programie, natomiast druga uwaga dotycząca mutacji RET M918T - nie. Prezentowałem opinię, iż na podstawie wyników badań, niektórzy chorzy także bez mutacji RET reagowali korzystnie na zastosowaną terapię kabozantynibem. Stąd, proponowałem, ażeby uznać, że w chwili obecnej umieszczenie w kryteriach kwalifikacji obecności mutacji RET może być przedwczesne. Niewątpliwie zmniejszy to liczbę kwalifikowanych do leczenia pacjentów”.
	„Ad. „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu (punkt 3/1) Należy dodać, że „rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy łącznie z rakiem rdzeniastym tarczycy nie wyklucza włączenia do programu w przypadku progresji raka rdzeniastego tarczycy”. Ad. „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu (punkt 3/12) Należy zastąpić podane kryterium przez „Uprzednie nieskuteczne leczenie kabozantynibem” Należy dodać w punkcie świadczeniobiorcy, że terapia powinna być prowadzona w ośrodkach legitymujących się doświadczeniem w stosowaniu kabozantynibu (ośrodki uczestniczące w badaniu III fazy)”.
	„Kryteria kwalifikacji: Całkowicie nieuzasadnione jest wprowadzenie w punkcie 1) sformułowania „u pacjentów opornych na inny inhibitor kinazy tyrozynowej”. Ten zapis wyklucza 100% pacjentów z możliwości skorzystania z zaproponowanego programu lekowego, ponieważ żadne z obecnie stosowanych na świecie inhibitorów kinazy tyrozynowej, nie są w Polsce dostępne we wskazaniu do leczenia pacjentów z jakimkolwiek nowotworem tarczycy, o rdzeniastym nie wspominając. Zastosowanie tego zapisu jest czystym skopiowaniem projektu badania klinicznego wnioskowanej technologii medycznej, bez odniesienia do polskich warunków i dostępności nowoczesnych terapii celowanych (w tym inhibitorów kinazy tyrozynowej)”.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, polegające na obniżeniu limitu finansowania obecnie stosowanych substancji i wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników leków Revatio (syldenafil), Erbitux (cetuksymab), Synagis (paliwizumab) i Enbrel (etanercept).

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji (lub ich niedawnym wygaśnięciem), w związku z czym oszczędności będą generowane od 2015-2016 r.

Wszystkie z wymienionych substancji są stosowane w programach lekowych i są refundowane w 100%. W analizie przyjęto założenie, że nowy odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od obecnie refundowanego leku.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez wnioskodawcę zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – szacowane oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników [PLN]

Substancja czynna/preparat	Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników		
	1 rok (część 2015 r.)	2 rok	3 rok
Łącznie	5 075 814	35 495 283	35 398 302

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 5,1 mln PLN w 1. roku, 35,5 mln PLN w 2. roku oraz 35,4 mln PLN w 3. roku i jest wystarczająca do pokrycia kosztów związanych z refundacją terapii preparatem Cometriq.



## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (*Scottish Medicines Consortium - SMC 2015, All Wales Medicines Strategy Group - AWSMG 2014 oraz Haute Autorité de Santé - HAS 2014*) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Cometriq w postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy. Szczegóły każdej z nich zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2015	Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg, 80 mg)	<p><b>Rekomendacja:</b> negatywna. SMC nie rekomenduje stosowania produktu leczniczego Cometriq u pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> jedno dostępne badanie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Cometriq we wnioskowanym wskazaniu dowodzi istotnej przewagi kabozantynibu nad placebo w punkcie końcowym czas wolny od progresji choroby. Przewaga ta nie była jednak istotna statystycznie dla osób bez obecności mutacji protoonkogenu RET. W związku z czym, jak podaje również Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq, przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem, należy rozpatrzyć każdy przypadek indywidualnie i liczyć się z tym, że terapia u osób z negatywnym lub nieznanym statusem RET może wiązać się z mniejszymi korzyściami terapeutycznymi. Dodatkowo w rekomendacji SMC podaje się, że wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnych dowodów dotyczących efektywności kosztowej. Również uzasadnienie relacji koszty-korzyści było niezadowolające.</p>
AWSMG 2014	Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg, 80 mg)	<p><b>Rekomendacja:</b> produkt leczniczy Cometriq (kabozantyn b) jest rekomendowany jako jedna z opcji do użycia w leczeniu osób dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Podkreślono, że u osób z negatywnym lub nieznanym statusem RET należy każdorazowo podjąć decyzję indywidualną odnośnie do rozpoczęcia terapii, biorąc pod uwagę możliwość osiągnięcia mniejszych korzyści z terapii u tych osób.</p>
HAS 2014	Cometriq (kabozantynib) – różne wielkości opakowań - m.in. wnioskowana (84 x 20mg + 28 x 80 mg)	<p><b>Rekomendacja:</b> HAS rekomenduje wpisanie produktu leczniczego Cometriq (kabozantyn b) na listę leków refundowanych oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach we wskazaniu: leczenie raka rdzeniastego tarczycy u osób dorosłych (raka postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego).</p> <p><b>Rekomendowany poziom refundacji:</b> 100%.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	<b>tak</b>	100%	koszt szpitala - refundowany	nie
Belgia	nie	nie dotyczy	złożony do refundacji	nie dotyczy
Bulgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	<b>tak</b>	100%	koszt szpitala - refundowany	nie
<b>Estonia</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	złożony do refundacji	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	<b>tak</b>	100%	koszt szpitala - refundowany	nie
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	<b>tak</b>	100%	koszt szpitala - refundowany	nie
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja*	nie	nie dotyczy	złożony do refundacji	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	złożony do refundacji	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	złożony do refundacji	nie dotyczy

\* dane w tabeli przedstawiono na podstawie formularza wniosku refundacyjnego; należy zaznaczyć, iż w załączniku nr 12 do wniosku refundacyjnego zadeklarowano, że w Szwecji lek jest refundowany na poziomie 100%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cometriq jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w 26 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku lek jest finansowany w 100%.


Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>2</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

## 11. Opinie ekspertów

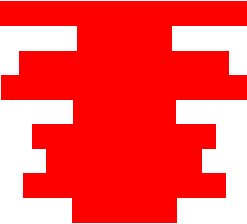
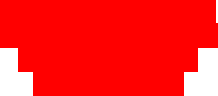
Opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

Tabela 35. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p>„Kabozantynib, jest inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych, wśród których trzy najważniejsze kinazy to: RET, MET i VEGFR2. Enzymy te aktywują w komórkach nowotworowych procesy prowadzące do progresji guza w tym pobudzają podziały komórkowe i propagują angiogenezę. W wyniku zablokowania tych receptorów w komórkach nowotworowych ograniczeniu ulegają w/w procesy.</p> <p>U większości pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) przebieg choroby cechuje się większą agresywnością niż w przypadku zróżnicowanych raków tarczycy wywodzących się z komórek pęcherzykowych. Stanowi to przyczynę dużej ilości zgonów spowodowanych nowotworami tarczycy wśród chorych z MTC. W wyniku progresji tego raka często dochodzi do powstawania nieoperacyjnych przerzutów, co dotychczas wiązało się z zakończeniem prowadzenia aktywnej terapii przeciwnowotworowej. Badanie kliniczne III fazy potwierdziły lecznicze działanie preparatu kabozantynib w dawce 140 mg na dobę u chorych z nieoperacyjnym MTC, wydłużając średni okres przeżycia bez progresji (PFS) z 4 do 11,2 miesięcy.</p> <p>W oparciu o te dane Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) European Medicines Agency uznał, że korzyści płynące ze stosowania preparatu kabozantynib przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE”.</p>	<p>Brak.</p>	<p>„Podstawowym problemem ograniczającym możliwość podjęcia jednoznacznej decyzji o finansowaniu leczenia chorych z nieoperacyjnym MTC za pomocą preparatu kabozantynib, jest brak dowodów na uzyskanie realnego wydłużenia życia chorych poddanych terapii inhibitorem kinaz. Należy jednak podkreślić, że wydłużenie czasu wolnego od progresji w tym konkretnym problemie klinicznym było wyraźne, a możliwość precyzyjnego określenia wydłużenia przeżycia u chorych z MTC – rakiem tarczycy charakteryzującym się relatywnie powolnym rozwojem - może być bardzo trudna do oszacowania.</p> <p>Jednak z uwagi na fakt, że opinia dotyczy programu lekowego ograniczonego do grupy pacjentów z MTC i pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji RET M918T, tj. grupy, w której wykazano związek pomiędzy wydłużonym okresem przeżycia bez progresji (PFS) a znaczącą poprawą całkowitego przeżycia (OS) (HR 0,53, p=0,0179), uważam, że w/w technologia medyczna powinna być finansowana w ramach programu lekowego”.</p>
	<p>„1. Metoda o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności klinicznej w randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo (siła dowodów A – najwyższa) 2. Nie ma alternatywnej chemioterapii ani refundowanej ze środków publicznych terapii innym inhibitorem kinaz tyrozynowych 3. Choroba sieroca, leczenie raka rdzeniastego tarczycy nie obciąża istotnie budżetu, tym bardziej, że program ogranicza ją do grupy chorych, u których stwierdzono mutację M918T”.</p>	<p>„Nie widzę powodów”.</p>	<p>„W pełni popieram (...)” zgodnie z wypowiedzią z pierwszej kolumny niniejszej wypowiedzi.</p>

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„(...) U pacjentów z RRT jedynym skutecznym leczeniem jest radykalne leczenie chirurgiczne. W przypadkach, w których radykalne leczenie chirurgiczne nie jest możliwe podejmuje się próby paliatywnej radioterapii, chemioterapii, leczenia izotopowego i leczenia analogami somatostatynny.</p> <p>Kabozantyn b, należy do grupy związków chemicznych będących inhibitorami receptorów kinaz tyrozynowych (KT). KT aktywują w komórkach nowotworowych procesy proliferacji, migracji i angiogenezy prowadząc do progresji RRT. Ich inhibitory - IK - poprzez zablokowanie receptorów kinaz powinny hamować progresję nowotworu.</p> <p>Na podstawie ostatnio zakończonych badań klinicznych 3 fazy FDA i EMA zaaprobowaly Kabozantyn b do leczenia pacjentów z zaawansowanym RRT. W I/II fazie badań z Kabozantynibem, inhibitorem kinazy RET, C-MED i VEGF, 17 pacjentów wykazało częściową odpowiedź, którą potwierdzono u 10 z nich była. Częściowa odpowiedź była obserwowana niezależnie od somatycznych mutacji RET i zarówno w leczeniu pierwszorazowych pacjentów jak i pacjentów uprzednio leczonych innym inhibitorem kinazy, co sugeruje brak krzyżowej oporności na różne IK. W randomizowanym prospektywnym badaniu 3 fazy 330 pacjentów (...) było leczonych Kabozantyn b (140 mg dziennie) i porównywanych do grupy leczonej placebo. Średni PFS był istotnie większy w grupie badanej (...) Odsetek odpowiedzi całkowitej wynosił 28%”.</p>	<p>„Na podstawie dotychczasowych badań nie można odpowiedzieć, czy leczenie Kabozantynibem wydłuża przeżycie. Odsetek odpowiedzi całkowitej wynosił 28%. Objawy uboczne były istotne: biegunka, ból brzucha, zmęczenie, nadciśnienie, zespół ręka-stopa, przetoki żołądkowo-jelitowe. Szesnaście procent pacjentów otrzymujących Kabozantynib przerwało leczenie z powodu toksyczności, a 79% wymagało redukcji dawki z powodu objawów ubocznych”.</p>	<p>„Leczenie kabozantyn b zapewnia potencjalną kontrolę choroby i istotny wzrost PFS. Na podstawie dotychczasowych badań nie można odpowiedzieć, czy leczenie kabozantynibem wydłuża przeżycie - należy dodać, że możliwość precyzyjnego określenia wydłużenia przeżycia u chorych z RRT może być bardzo trudna do oszacowania, ze względu na jego relatywnie powolny rozwój.</p> <p>Uważam, że kabozantynib powinien być stosowany w ramach programu lekowego leczenia RRT z potwierdzoną mutacją RET M918T. Argumenty przemawiające za powyższą opinią to brak skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów i wydłużenie PFS”.</p>
	<p>„(...) Od niemal 20 lat trwają intensywne prace związane z zastosowaniem terapii celowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy. Wnioskowana technologia medyczna Cometriq (kabozantynib) we wskazaniu do leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest przykładem nowoczesnej technologii terapii celowanej, której zastosowanie może dać szansę pacjentom z zaawansowaną, przerzutową chorobą nowotworową tarczycy nie tylko na przedłużenie średniego czasu przeżycia, ale przede wszystkim na poprawę ich jakości życia (...) Aktywność kabozantynibu została udokumentowana w stosunku do mutacji MET, VEGFR2 i RET. Aktywacja tych receptorów została określona jako charakterystyczna w rozwoju i progresji rdzeniastego raka tarczycy (...) Zarówno wyniki badań klinicznych, jak i autoryzacja produktu leczniczego Cometriq przez FDA i EMA, jednoznacznie przemawiają za jak najszybszym dopuszczeniem tego leku w terapii celowanej rdzeniastego raka tarczycy na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i objęciem Cometriq finansowaniem ze środków publicznych”.</p>	<p>Brak.</p>	<p>„Wnioskowana technologia medyczna Cometriq powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ciągu ostatnich lat nastąpił gwałtowny wzrost zachorowań na nowotwory tarczycy wśród polskich pacjentów,</li> <li>• do tej pory jedyną szansą dla polskich pacjentów ze zdiagnozowanym rdzeniastym rakiem tarczycy, który uległ rozprzestrzenieniu i pozostaje nieoperacyjny jest radioterapia z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego oraz chemioterapia z wykorzystaniem doxorubicyny. W przypadku wystąpienia przerzutów, obie terapie okazują się być mało skuteczne,</li> <li>• w terapii raka tarczycy, w tym również w terapii rdzeniastego raka tarczycy brak jest dostępnych innych, nowoczesnych metod leczenia (...),</li> <li>• dla stosunkowo niewielkiej grupy docelowej, zastosowanie Cometriq stwarza szansę na poprawę jakości życia, jak i przede wszystkim – daje realne szanse na jego wydłużenie okresu przeżycia bez progresji choroby”.</li> </ul>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2015 r., znak PLA.4600.33.2015.6.JOS dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsułek (140 mg/dobę), kod EAN: 5909991185732,

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Lek Cometriq jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Rak rdzeniasty tarczycy – RRT (ang. *Medullary Thyroid Cancer*, MTC) zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, które stanowią rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Jest to nowotwór, wywodzący się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, zwanych również komórkami C. Komórki C pochodzą z grzebienia nerwowego i są odpowiedzialne za produkcję kalcytoniny. W 20–30% przypadków rak rdzeniasty tarczycy jest uwarunkowany genetycznie, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący i wiąże się z mutacją germinálną protoonkogenu RET. Osoby cierpiące na raka rdzeniastego tarczycy zazwyczaj nie mają żadnych charakterystycznych objawów i zgłaszają się do lekarza z wyczuwalnym guzkiem, który jest jednak nie do odróżnienia od pozostałych guzków tarczycy. Ból, dysfagia czy też chrypka to objawy, które stwierdza się rzadko. Z kolei objawy takie jak ból kości czy biegunka najczęściej występują u pacjentów z odległymi przerzutami. Rak rdzeniasty tarczycy charakteryzuje się zmiennym rokowaniem. Wskaźnik 10-letniego przeżycia osób z rakiem rdzeniastym tarczycy wynosi 75%. Zależy on jednak od rozprzestrzenienia choroby nowotworowej.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparator wybrano placebo oraz wandetanib.

Według ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, w chwili obecnej w Polsce brak jest dostępnych form leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej u chorych z nieoperacyjnym, postępującym rakiem rdzeniastym tarczycy. Stosowanie innych form terapii, tj.: radioterapii, chemioterapii i stosowanie analogów somatostatyny najczęściej ma charakter paliatywny.

Na podstawie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, można stwierdzić iż technologię alternatywną względem stosowania kabozantynibu stanowi wandetanib, przy czym aktualnie nie jest on refundowany ze środków publicznych.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy Wnioskodawcy dla porównania kabozantynib vs placebo zidentyfikowano jedno badanie (EXAM – randomizowane badanie kliniczne III fazy) spełniające przyjęte kryteria włączenia.

#### *Populacja całkowita z badania (bez wyszczególnienia podgrupy pacjentów z mutacją RET)*

Śródkresowa analiza wyników badania EXAM w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego, na podstawie danych dla 44% zgonów wymaganych do analizy końcowej nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem kabozantynibu i placebo (HR = 0,98 [95% CI: 0,63; 1,52]). Analiza uwzględniająca łącznie 75% zgonów wymaganych do analizy końcowej wskazuje na tendencję do wydłużenia okresu czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu do grupy placebo, jednakże również w tym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (mediana wyniosła 26 mies. dla kabozantynibu vs 20,3 mies. dla placebo; HR=0,83 [95% CI: 0,60; 1,14]).

Na podstawie badania EXAM wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania kabozantynibu w porównaniu do placebo (mediana wyniosła 11,2 mies. dla kabozantynibu vs 4,0 mies. dla placebo; HR=0,28 [95% CI: 0,19; 0,40]).

#### *Populacja pacjentów z mutacją RET*

Ponadto wyniki badania EXAM wykazały istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do placebo obserwowano w subpopulacji pacjentów ze statusem pozytywnym mutacji RET (HR=0,24) i statusem nieznanym (HR=0,30), natomiast u

„Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

chorych ze statusem negatywnym mutacji RET (HR=0,47) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dodatkowo istotne statystycznie wyniki na korzyść kabozantynibu względem placebo wykazano dla punktu końcowego wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy i statusem mutacji M918T pozytywnym i negatywnym (u chorych z nieznanym statusem mutacji M918T nie obserwowano istotności statystycznej analizowanego punktu końcowego). Ponadto według zapisów ChPL Cometriq, dla podgrupy pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET M918T*, wykazano znaczącą poprawę całkowitego przeżycia (HR=0,53, p=0,0179).

**Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono dowodów skuteczności praktycznej.

**Bezpieczeństwo stosowania**Zdarzenia niepożądane ogółem – wyniki badania EXAM:

Wystąpiły u wszystkich pacjentów w grupie kabozantynibu oraz u prawie wszystkich w grupie kontrolnej (94,5%) – RR=1,06 [95% CI: 1,02; 1,13]. Istotnie statystycznie częściej w grupie kabozantynibu niż placebo występowały zdarzenia niepożądane o nasileniu wg kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3 stopnia (RR=2,38 [95% CI: 1,68; 3,47]) oraz 3-4 stopnia (RR= 2,02 [95% CI: 1,60; 2,64]), natomiast nieistotnie statystycznie częściej zdarzenia niepożądane o nasileniu 4 stopnia (RR= 1,44 [95%CI: 0,77; 2,74]) oraz 5 stopnia (RR=1,08 [95%CI: 0,50; 2,40]). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie kabozantynibu w porównaniu do grupy osób przyjmującej placebo występowały zdarzenia niepożądane o nasileniu 1 stopnia (RR=0,13 [95%CI: 0,05; 0,29]) oraz 2 stopnia (RR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92]). Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiło w grupie kabozantynibu u 17 na 214 osób, a w grupie kontrolnej u 8 na 109 osób – było ono nieistotnie statystycznie wyższe w grupie kabozantynibu (RR= 1,08 [95%CI: 0,50; 2,40]).

Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem – wyniki badania EXAM:

Wyniki przedstawiono dla zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 10% osób uczestniczących w badaniu (niezależnie od stopnia nasilenia). Dla zdecydowanej większości przedstawionych wyników były to zdarzenia o nasileniu 1. lub 2. stopnia – w związku z tym, odsetek zdarzeń o nasileniu 3. lub większym przedstawiono jedynie, gdy wynosił on  $\geq 5\%$ . Istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (o każdym stopniu nasilenia oraz o st. 3-4) oraz:

- ogółem (każdy stopień nasilenia): biegunka, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, nudności, zmęczenie, zaburzenia smaku, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, nadciśnienie, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, wymioty, wysypka, podniesienie poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi, suchość skóry, łysienie, ból brzucha, dysfonia, zaparcia, hipokalcemia, ból j. ustnej, ból głowy, ból kończyn, podniesienie poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zespół piekących ust, ból jamy ustnej i gardła, oraz
- zdarzenia o stopniu nasilenia  $\geq 3$ : biegunka, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmęczenie, nadciśnienie, hipokalcemia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów leczonych kabozantynibem – wyniki badania EXAM:

- istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowały następujące zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (RR=5,17 [95% CI: 2,55; 10,79]), zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem (RR=9,68 [95% CI: 1,70; 56,59]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (RR=8,66 [95% CI: 1,51; 50,85]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (RR=6,11 [95% CI: 1,05; 36,48]) oraz zaburzenia naczyniowe ogółem (Peto OR=4,70 [95% CI: 1,16; 19,05]).
- nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących kabozantynib występowały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci biegunki i wymiotów, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci zatoru płucnego oraz nabytej przetoki tchawiczo-przełykowej, zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania ogółem oraz w postaci zapalenia błon śluzowych oraz zmęczenia, zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipokalcemii i odwodnienia, zaburzenia naczyniowe w postaci nadciśnienia, badania laboratoryjne ogółem oraz w postaci podniesienia poziomu lipazy, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz w postaci zmniejszenia liczby płytek krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem i w postaci zespołu dłoniowo-podeszwowego.

Zgony – wyniki badania EXAM:

Podczas trwania badania wystąpiły 65 zgony na 214 osób w grupie kabozantynibu oraz 30 zgonów na 109 osób z grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo zgonu w grupie osób przyjmujących kabozantynib było nieistotnie statystycznie wyższe niż w grupie placebo (RR=1,10 [95%CI: 0,77; 1,60]).

**„Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”**

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia wymiotów, bólu płuc oraz zmniejszenia masy ciała bez względu na stopień nasilenia, w wyniku zastosowania kabozantynibu w porównaniu do wandetanibu.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego”.

W ramach analizy wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności, w 80-letnim horyzoncie czasu. Porównano kabozantynib i placebo (rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające).

Zgodnie z modelem wnioskodawcy inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności dla porównania terapii kabozantynibem i placebo wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 143 705,82 zł/QALY, zaś z perspektywy wspólnej 144 000,45 zł/QALY. Zastosowanie kabozantynibu w porównaniu do zastosowania placebo przekracza zatem przyjęty próg opłacalności wynoszący 119 577 zł, zatem oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cometriq wynosi z perspektywy NFZ 17 351,39 zł, zaś z perspektywy wspólnej 17 304,40 zł.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego”. Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w 2,5-letnim horyzoncie czasu.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w populacji docelowej oraz scenariusz nowy, w którym założono, że kabozantynib jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku do odrębnej, nowej grupy limitowej.

Według oszacowań Wnioskodawcy koszty inkrementalne (całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego) dla populacji osób z obecnością mutacji RET wyniosły:

- w 2015 r. (VII-XII) – 1. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 848 052 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 65 596 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 1 857 959 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2016 r. – 2. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 2 573 224 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 198 233 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 5 660 436 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2017 r. – 3. rok finansowania programu lekowego:
  - ✓ 3 699 216 PLN w scenariuszu podstawowym,
  - ✓ 283 699 PLN w scenariuszu minimalnym,
  - ✓ 8 173 993 PLN w scenariuszu maksymalnym.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii:

- „(...) na podstawie wyników badań, niektórzy chorzy także bez mutacji RET reagowali korzystnie na zastosowaną terapię kabozantynibem. Stąd, proponowałem, ażeby uznać, że w chwili obecnej umieszczenie w kryteriach kwalifikacji obecności mutacji RET może być przedwczesne. Niewątpliwie zmniejszy to liczbę kwalifikowanych do leczenia pacjentów” – Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii,

- [REDACTED] zgłosiła następujące uwagi:
  - w punkcie „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu (punkt 3/1) - należy dodać, że „rozpoznanie zróżnicowanego raka tarczycy łącznie z rakiem rdzeniastym tarczycy nie wyklucza włączenia do programu w przypadku progresji raka rdzeniastego tarczycy”,
  - w punkcie „Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu (punkt 3/12) - należy zastąpić podane kryterium przez „Uprzednie nieskuteczne leczenie kabozantynibem”,
  - dodatkowo „należy dodać w punkcie świadczeniobiorcy, że terapia powinna być prowadzona w ośrodkach legitymujących się doświadczeniem w stosowaniu kabozantynibu (ośrodki uczestniczące w badaniu III fazy)”,
- „Kryteria kwalifikacji: Całkowicie nieuzasadnione jest wprowadzenie w punkcie 1) sformułowania „u pacjentów opornych na inny inhibitor kinazy tyrozynowej”. Ten zapis wyklucza 100% pacjentów z możliwości skorzystania z zaproponowanego programu lekowego, ponieważ żadne z obecnie stosowanych na świecie inhibitorów kinazy tyrozynowej, nie są w Polsce dostępne we wskazaniu do leczenia pacjentów z jakimkolwiek nowotworem tarczycy” – [REDACTED]

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (*Scottish Medicines Consortium* - SMC 2015, *All Wales Medicines Strategy Group* - AWSMG 2014 oraz *Haute Autorité de Santé* - HAS 2014) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Cometriq w postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku rdzeniastym tarczycy. Jedna z nich (SMC 2015) nie rekomenduje zastosowania produktu leczniczego Cometriq u pacjentów z wyżej opisanym wskazaniem, natomiast dwa pozostałe dokumenty (AWSMG 2014, HAS 2014) są rekomendacjami pozytywnymi.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak.



## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>Barczyński 2011</b>	Komentarz Marcina Barczyńskiego do publikacji Miller B.S. i Doherty G.M., An examination of recently revised differentiated thyroid cancer guidelines, Current Opinion in Oncology, 2011, 23: 1-6, <a href="http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/show.html?id=59843">http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/show.html?id=59843</a> (dostęp dnia: 15.05.2015 r.)
<b>ChPL Cometriq</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq (data dostępu: 31.03.2015 r.)
<b>Galofre 2015</b>	Galofré J.C., Sandi J.S., Jaume Capdevila J. i in., Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI), Endocrinol Nutr. 2015;62(4):e37-e46
<b>Griebeler 2013</b>	Griebeler M.L., Gharib H., Thompson G.B., Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrine Practice. 2013. 10.
<b>Gryczyńska 2005</b>	Gryczyńska M., Obraz kliniczny i diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy oraz zespół MEN 2A i MEN 2B. Współczesna Onkologia. 2005. 9(4): 157–160
<b>Herman 2011</b>	Herman K, Jarzab M red. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, 2011
<b>Jarzab 2003</b>	Jarzab B., Gembicki M., Herman K. i in., Rak tarczycy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych/pod red. Macieja Krzakowskiego. 2003: 71–86
<b>Jarzab 2011</b>	Jarzab B., Włoch J., Wygoda Z., Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. 2011. 1–21
<b>KRN 2015</b>	Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, <a href="http://85.128.14.124/krn/">http://85.128.14.124/krn/</a> (dostęp dnia: 15.05.2015 r.)
<b>Krysiak 2008</b>	Krysiak R., Marek B., Okopień B., Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy. Endokrynologia Polska 2008. 59(5): 446–455
<b>Krysiak 2012</b>	Krysiak R., Okopień B., Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2. Polski Merkuriusz Lekarski. 2012. 32: 190–263
<b>Lerch 2012</b>	Lerch C., Richter B., Pharmacotherapy Options for Advanced Thyroid Cancer. Drugs 2012. 72(1): 67–85
<b>NCCN 2013</b>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 2.2013
<b>Pacini 2010</b>	Pacini F., Castagn M.G., Cipri C. i in., Medullary Thyroid Carcinoma. Clinical Oncology. 2010. 475–485
<b>Szczeklik 2014</b>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2014; Medycyna Praktyczna 2014
<b>Thornton 2012</b>	Thornton K., Kim G., Maher E. i in., Vandetan b for the Treatment of Symptomatic or Progressive Medullary Thyroid Cancer in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Disease: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. Clinical Cancer Research. 2012. 18: 3722–3730
<b>Veelen 2009</b>	Veelen W., de Groot J.W.B., Acton D.S. i in., Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. Journal of Internal Medicine. 2009. 266: 126–140
<b>Zemła 2011</b>	Zemła B., Kołosa Z. Rak tarczycy w populacji śląskich kobiet. Medycyna Środowiskowa. 2011. 14(2): 39–44
Analiza kliniczna	
<b>AHS 2012</b>	Aberta Health Services, Targeted therapy For locally advanced unresectable or Metastatic medullary thyroid carcinoma, Clinical Practice Guideline Endo-002, November 2012
<b>Blevins 2014</b>	Blevins D.P., Dadu R., Hu M. i in., Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inh bitor therapy for thyroid cancer. Thyroid. 2014; 24(5): 918-922
<b>Brose 2013</b>	Brose M.S., Sherman S.I., Schoffski P. i in., Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 study of cabozantinib in patients (pts) with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC). Abstracts from 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Thyroid 2013 23 SUPPL. 1. A-14
<b>BTA 2014</b>	Perros P., Colley S., Boelaert K. i in., British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer, Third edition, Clinical Endocrinology, Volume 81 Supplement 1 July 2014
<b>Elisei 2013</b>	Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. i in., Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(29): 3639–3646
<b>Elisei 2013 supp</b>	Elisei, et al.: Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer
<b>Esfandiari 2013</b>	Esfandiari N.H., Hesselstine E.A., Visual vignette. Cabozantinib-induced hand-foot syndrome. Endocr Pract. 2013; 19(6): 1071
<b>ESMO 2012</b>	Pacini F., Castagna M.G., Brilli L. i in., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012
<b>ETA 2012</b>	Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H. i in., 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer, Eur Thyroid J 2012;1:5–14
<b>Ghatalia 2015</b>	Ghatalia P., Je Y., Moullem N.E. i in., Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2015; 93(3): 257-276
<b>Hong 2014</b>	Hong S., Fang W., Liang W. i in. Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials. Onco Targets Ther. 2014; 7: 1851-1867
<b>Hoy 2014</b>	Hoy S.M., Cabozantinib: a review of its use in patients with medullary thyroid cancer. Drugs. 2014; 74(12): 1435-1444
<b>Kurzrock 2011</b>	Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. i in. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(19): 2660–2666
<b>Lerch 2012</b>	Lerch C., Richter B., Pharmacotherapy Options for Advanced Thyroid Cancer. Drugs 2012. 72(1): 67–85
<b>NCCN 2013</b>	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 2.2013
<b>PTOK 2013</b>	Herman K, Jarzab M red. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, 2011
<b>raport FDA 2010</b>	U.S. Department Of Health And Human Services, Food And Drug Administration: Stati Stical Review A N

## „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”

	D Evaluat Ion Clinical Studies-Team Leader’s Memo
<b>raport IQWiG 2013</b>	Raport IQWiG. Zusammenfassende documentation. Vandetanib. 2013
<b>raport z RCT EXAM</b>	An international, randomized, double blinded, phase 3 efficacy study of x184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Raport z badania dostarczony przez Wnioskodawcę
<b>SEEN/GETHI 2015</b>	Galofré J.C., Sandi J.S., Jaume Capdevila J. i in., Consensus on the management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI), Endocrinol Nutr. 2015;62(4):e37-e46
<b>Shah 2012</b>	Shah M., Elisei R., Muller S. i in. Clinical activity of cabozantinib (x184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (PTS): Subgroup analysis in the phase 3 study (exam). Abstracts from 82rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Thyroid. 2012; 22: A-45
<b>Sherman 2013</b>	Sherman S.I., Cohen E.E.W., Schoffski P. i in., Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS or RET mutations: Results from a phase III study. J Clin Oncol. 2013; 31(suppl; abstr 6000), <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/113710-132">http://meetinglibrary.asco.org/content/113710-132</a> (data dostępu: 19.05.2015 r.)
<b>Wells 2012</b>	Wells Jr. S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. i in., Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012; 30(2): 134–141
<b>Yang 2013</b>	Yang J., Mehrotra N., Zhao H. i in., Characterization of the exposure-response relationship leading to recommendations for dosing optimization in a new drug application review. J Clin Oncol. 2013; 31(15): SUPPL. 1, abstr 2510, <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/116849-132">http://meetinglibrary.asco.org/content/116849-132</a> (data dostępu: 19.05.2015 r.)
<b>Yavuz 2014</b>	Yavuz S., Apolo A.B., Kummar S. i in., Cabozantinib-induced thyroid dysfunction: a review of two ongoing trials for metastatic bladder cancer and sarcoma. Thyroid. 2014; 24(8): 1223-1231
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Ara 2008</b>	Ara R., Brazier J., Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). Value Health. 2008
<b>Blamey 2005</b>	Blamey S., Barraclough B., De bridge L. i in., Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone For The Diagnosis Of Recurrent Thyroid Cancer. ANZJ. Surg. 2005; 75: 10-20
<b>Boostrom 2009</b>	Boostrom S.Y., Grant C.S., Thompson G.B. i in., Need for a Revised Staging Consensus in Medullary Thyroid Carcinoma. Arch Surg. 2009;144(7):663-669
<b>ChPL Caprelsa</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa (data dostępu: 13.04.2015 r.)
<b>ChPL Nexavar</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar (dostęp dnia: 14.04.2015 r.),
<b>Obwieszczenie MZ z 24 kwietnia 2015 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
<b>Pacini 2006</b>	Pacini F., Ladenson P.W., Schlumberger M. i in., Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin In Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(3):926–932
<b>raport z RCT EXAM</b>	An international, randomized, double blinded, phase 3 efficacy study of x184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Raport z badania dostarczony przez Wnioskodawcę
<b>RCT EXAM</b>	Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. i in., Cabozantin b in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(29): 3639–3646
<b>SMC 2015</b>	Scottish Medicines Consortium, Cabozantinib 20 mg and 80 mg hard capsules (Cometriq). SMC No. (1022/15)
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>Aschebrook-Kilfoy 2013</b>	Aschebrook-Kilfoy B., Schechter RB, Shih YC, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(7):1252-1259
<b>Elisei 2008</b>	Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. J Clin Endocrinol Metab 93: 682–687, 2008
<b>Exelixis and Sobi Kick off Meeting</b>	Exelixis and Sobi Kick off Meeting. March 13.2013. Cometriq (cabozantinib) in advanced medullary thyroid cancer. Prezentacja multimedialna dostarczona przez Wnioskodawcę
<b>Gryczyńska 2005</b>	Gryczyńska M., Obraz kliniczny i diagnostyka raka rdzeniastego tarczycy oraz zespół MEN 2A i MEN 2B. Współczesna Onkologia. 2005. 9(4): 157–160
<b>Krysiak 2008</b>	Krysiak R., Marek B., Okopień B., Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy. Endokrynologia Polska 2008. 59(5): 446–455
<b>Massicotte 2013</b>	Massicotte M.H., Borget I., Broutin S. i in., Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(6): 2401–2408
<b>Nagilla 2012</b>	Nagilla M., Brown R.L., Cohen E.E., Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. Adv Ther. 2012; 29(11): 925–934
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>AWSMG 2014</b>	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4014-December 2014. Cabozantin b (Cometriq) 20 mg and 80 mg hard capsules
<b>HAS 2014</b>	Cometriq, Commission De La Transparence, 3 Décembre 2014
<b>SMC 2015</b>	Scottish Medicines Consortium, Cabozantinib 20 mg and 80 mg hard capsules (Cometriq). SMC No. (1022/15)
<b>Strony internetowe</b>	
<a href="http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm330213.htm">http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm330213.htm</a> (data dostępu: 22.05.2015 r.)	
<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00410761?sect=X30156#evnt">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00410761?sect=X30156#evnt</a> (data dostępu: 21.05.2015 r.)	

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ ██████████ Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- Zal. 2. ██████████ ██████████, Cometriq (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- Zal. 3. ██████████ ██████████, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- Zal. 4. ██████████ ██████████, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu Cometriq (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA, Kraków, maj 2015,
- Zal. 5. ██████████ ██████████, Stosowanie produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib) w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, maj 2015.