



Opinia nr 13/2017

z dnia 1 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Aktualnie we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym zakresie. W opisaney linii leczenia wytyczne rekomendują zastosowanie ocenianej technologii medycznej (vandetanibu) lub kabozantynibu, który jednakże nie mógłby być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej zgodnie z aktualnymi przepisami prawa.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące vandetanib z placebo. Wyniki analizy wskazują na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie technologii ocenianej.

Należy mieć na uwadze, że w badaniu nie wskazano dokładnie, jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z mutacją RET i przerzutami do wątroby, co nie pozwala na jednoznaczne odniesienie uzyskanych wyników do populacji określonej wnioskiem.



Ocena skuteczności praktycznej, przeprowadzona na podstawie jednego retrospektywnego badania jednoramiennego, wykazała, że czas do progresji choroby wyniósł 16,1 mies.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid carcinoma MTC) jest nowotworem złośliwym tarczycy (ICD10: C73) wywodzącym się z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę. Stanowi około 5% przypadków raka tarczycy.

Somatyczne mutacje genu RET występują w około 50% przypadków MTC. Około ¼ przypadków MTC to nowotwory dziedziczne wynikające z aktywującej mutacji zarodkowej genu RET (obecnej w DNA linii zarodkowej).

Konsekwencją zaawansowanego MTC jest dalszy rozsiew nowotworu prowadzący do niewydolności wątroby, złamań patologicznych (przerzuty do kości), niewydolności oddechowej (przerzuty do płuc) i zaburzeń neurologicznych (przerzuty do mózgu). Nieleczona choroba prowadzi do zgonu.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego – w Polsce obserwuje się >1700 nowych zachorowań na raka tarczycy rocznie. Zapadalność wynosi około 7,3 u kobiet i 1,7/100000/rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. 50. rż. Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje około 20 000 osób.

Alternatywne technologie medyczne

W świetle analizowanych materiałów, alternatywną technologią medyczną mógłby stanowić preparat Cometriq (kabozantynib), również będący inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI).

Lek ten jest wymieniany zarówno przez wytyczne jak i ekspertów klinicznych. Jednak jego stosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest możliwe ze względów formalnych (lek ten uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji we wskazaniu analogicznym do omawianego w niniejszej opinii, co w świetle zapisów ustawowych neguje zasadność jego finansowania również w tym trybie).

Należy także wskazać, że wytyczne NCCN wskazują także jako opcje terapeutyczne pozostałe TKI (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib) oraz dakarbazynę.

Odnosnie TKI należy jednak zaznaczyć, że leki te nie są zarejestrowane w leczeniu MTC. Natomiast w przypadku dakarbazyny polskie wytyczne wskazują, że klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w MTC. Dodatkowo ekspert kliniczny w swojej opinii wskazuje, że „chemioterapia zarejestrowana do leczenia MTC nie jest obecnie rekomendowana z uwagi na brak skuteczności w tej grupie chorych”.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Vandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR, receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinaz

tyrozynowych RET. Vandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy.

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 2 badania:

- Wells 2012 – randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność kliniczną vandetanibu w porównaniu placebo. W badaniu udział wzięło 331 pacjentów (231 w grupie vandetanibu i 100 w grupie placebo), zaś mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące.
- Chougnet 2015 – retrospektywne jednoramienne badanie oceniające skuteczność praktyczną. W badaniu udział wzięło 68 pacjentów, w tym 32 (53%) z przerzutami do wątroby. Mediana okresu obserwacji wynosiła 20 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

W badaniu Wells 2012 zanotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem placebo m.in. w zakresie:

- wyższego o 54% prawdopodobieństwa wydłużenia czasu przeżycia do progresji choroby - HR (ang. hazard ratio – iloraz hazardów) (95% CI)=0,46 (0,31-0,69);
- ponad 5 krotnie wyższej szansy uzyskania obiektywnych odpowiedzi – OR (ang. odds ratio, iloraz szans) (95% CI)=5,48 (2,99-10,79);
- ponad 2 krotnie wyższej szansy kontroli choroby - OR(95% CI)=2,64 (1,48-4,69).

Skuteczność praktyczna

W badaniu Chougnet 2015 czas przeżycia wolnego od progresji wyniósł 16,1 mies., natomiast odpowiedź całkowita wystąpiła u 2% pacjentów, odpowiedź częściowa u 20% pacjentów, stabilna choroba u 55% pacjentów oraz choroba postępująca u 12% pacjentów.

Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym Wells 2012 przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych u 31 pacjentów, w tym 28 (12%) pacjentów w grupie leczonej vandetanibem, oraz 3 (3%) w grupie placebo. Redukcji dawki vandetanibu z powodu zdarzeń niepożądanych wymagało 35% pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie vandetanibu należą biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG.

W badaniu raportowano 48 zgonów (32 w ramieniu przyjmującym vandetanib, w tym 5 z powodu zdarzeń niepożądanych; 16 zgonów w ramieniu placebo, w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 zgon po przydzieleniu do grupy z powodu postępu choroby przed otrzymaniem leczenia w badaniu).

W badaniu Chougnet 2015 leczenie przerwano z powodu zdarzeń niepożądanych u 16 (27%) pacjentów. 20 pacjentów (33%) obniżono dawkę podawanego vandetanibu. W badaniu zanotowano 25 zgonów (23 związane z progresją choroby).

Zgodnie z ChPL Caprelsa do zdarzeń występujących bardzo często należą:

- Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego
- Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia
- Bezsenna, depresja
- Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy
- Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)
- Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG
- Nadciśnienie tętnicze
- Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność
- Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci
- Białkomocz, kamica nerkowa
- Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk
- Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- We włączonych do analizy badaniach nieznan był dokładny odsetek pacjentów z mutacją RET i jednoczesnym występowaniem przerzutów do wątroby. Zatem nie można jednoznacznie odnieść uzyskanych wyników analizy do omawianego wskazania.
- We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów i przeżycia całkowitego.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt stosowania terapii w 3 cyklach leczenia dla 1 pacjenta wynosi ██████████ zł netto. Z uwagi na negatywną rekomendację Prezesa Agencji dla leku Cometric odstąpiono od szacowania kosztów dla tej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Według ekspertów klinicznych populacja docelowa może wynosić od 10 do 30 osób.

Przy założeniu zakresu liczebności pacjentów od 10 do 30 oraz danych kosztowych i 3 miesięcznej terapii, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od ██████████ zł do ██████████ zł netto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia MTC:

- National Comprehensive Cancer Network – NCCN 2017;

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne – PTEndo 2016.

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w omawianym wskazaniu vandetanibu oraz kabozantynibu. Ponadto NCCN wskazuje również na rozważenie dakarbazyny oraz pozostałych małocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib). W przypadku TKI należy jednak zaznaczyć, że leki te nie są zarejestrowane w leczeniu MTC a leczenie mogłoby odbywać się np. w ramach prób klinicznych. W przypadku dakarbazyny polskie wytyczne wskazują, że „Klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w MTC”.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5220.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73) oraz raportu nr OT.422.12.2017 Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73).