

## Załącznik 1.

Niniejszy dokument stanowi wyjaśnienia wnioskodawcy w odpowiedzi na pismo AOTMiT znak: OT.4331.20.2018.TT.4 z dnia 3 sierpnia 2018 r. zawierające uwagi do analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.

### Uwaga 1)

*Populacja docelowa zdefiniowana przez wnioskodawcę jest szersza od kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA rozpatrywano populację z potwierdzonym histologicznie rakiem rdzeniastym tarczycy, nie uwzględniono natomiast obecności mutacji w genie RET, zgodnie z zapisami kryterium kwalifikacji do leczenia wandetanibem w ramach uzgodnionego programu lekowego.*

*W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia. Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.*

### Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizy wykonane zostały zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf))

Wytyczne AOTMiT dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada w pełni próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym (wytyczne AOTMiT rozdział 3.1.3).

Dlatego też w analizie przedstawiono pełne wyniki badania ZETA oraz tam, gdzie to było możliwe, w ramach analizy wrażliwości, wyniki w podgrupach, w tym w podgrupie pacjentów z dodatnim statusem mutacji RET, do której zawężony został program lekowy.

W badaniu ZETA 56,5% pacjentów miało potwierdzoną mutację RET. U 2,4% pacjentów wynik badania na obecność mutacji RET był negatywny, natomiast u 41,1% pacjentów status mutacji RET był nieznan. Niezależnie od badanej podgrupy pacjentów w zakresie analizy PFS (przeżycie wolne od progresji) otrzymywano podobne wyniki (tabela 9 Analizy klinicznej). W podgrupach, dla których możliwe było obliczenie HR, wartość ta nie przekraczała 1, co wskazuje na korzystny wpływ zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji. W większości

przypadków wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Przykładem takiej podgrupy jest podgrupa pacjentów RET ujemnych (2 pacjentów w grupie badanej oraz 6 pacjentów w grupie kontrolnej).

Ponadto podkreślić należy, że określona w protokole metodyka analizy statystycznej w badaniu ZETA przewidywała porównanie wandetanibu z placebo w pełnej populacji i w ten sposób wyznaczona została liczebność próby koniecznej do wykazania różnic pomiędzy grupami.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki Analizy Klinicznej dla populacji ogółem i pacjentów RET+.

Punkt końcowy	Populacja ogółem	Populacja RET+
PFS	HR=0,46 [0,31; 0,69] HR=0,46 [0,30; 0,70] *	HR=0,47 [0,26; 0,85] *
PFS - pacjenci z agresywną i/lub objawową chorobą	HR=0,49 [0,35; 0,69]	HR=0,36 [0,23; 0,56]
Odpowiedź na leczenie	RB=41,18 [7,53; 234,04] *	RB=47,35 [5,33; 454,68] *

\* populacja z RRT sporadycznym lub nieznanym

Dlatego też uprawnione jest przeniesienie wyników uzyskanych w populacji ogólnej na podgrupę pacjentów RET+. Przedstawione w analizie wyniki dla populacji ogólnej stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe potwierdzające skuteczność ocenianego leku.

Ponadto, obciążenia w analizie wpływu na budżet wyznaczone zostały zgodnie z pierwotną treścią programu lekowego (pismo MZ z dnia 9.11.2017 r., znak pisma PLA.4604.810.2017.6.PP) - populacja pacjentów z RRT kwalifikujących się do leczenia w ramach programu nie zawierała ograniczenia do koniecznej obecności mutacji w genie RET (populacja RET+). W wyniku dalszych ustaleń Ministerstwa Zdrowia (Pismo PLR.4600.548.2017.14.PP z dnia 26.06.2018 r.) zawężono populację docelową pacjentów, dodając obecność mutacji w genie RET jako kryterium kwalifikacji do leczenia wandetanibem. Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach dodatkowych obliczeń zaprezentowano w analizie wpływu na budżet wyniki uwzględniające zawężenie do populacji pacjentów RET pozytywnych, a więc mniejsze obciążenie budżetowe.

Zatem wszystkie przedłożone analizy spełniają wymagania minimalne w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia [1] w odniesieniu do zgodności z populacją docelową określoną w programie lekowym.

Wnioskodawca pragnie jednak zaznaczyć, że w jego opinii nie jest zasadnym zawężenie grupy pacjentów, dla których program lekowy byłby dostępny jedynie dla pacjentów z dodatnim wynikiem badania mutacji genu RET. Skuteczność wandetanibu w odniesieniu do PFS została wykazana zarówno u pacjentów z mutacją RET, jak również u pacjentów o nieznanym statusie mutacji RET, co potwierdza wielokierunkowy, korzystny wpływ wandetanibu na zahamowanie progresji raka rdzeniastego tarczycy [1]. Mała liczebność próby w grupie pacjentów RET-negatywnych (2 pacjentów w grupie wandetanibu, 6 w grupie placebo) uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie statystyczne dla tej podgrupy. Jak wykazały badania,

obserwowana skuteczność działania leku wynika zarówno z inhibicji kinaz tyrozynowych RET jak i innych ważnych w patofizjologii raka rdzeniastego tarczycy szlaków sygnałowych - inhibicji receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2, VEGFR-3) oraz inhibicji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) [3].

Dodatkowo należy wskazać na znaczące ryzyko niewykrycia mutacji RET przy badaniu biopsji. Jak wskazują badania u około 40% pacjentów mutacje mogą być rozłożone heterogenicznie i nie być obecne we wszystkich zmianach nowotorowych. Tym samym nie można mieć więc gwarancji, że podczas badania zostanie pobrana próbka, w której zostanie wykryta mutacja, mimo iż pacjent posiada mutację RET [4]. Należy zaznaczyć także, że status RET w przypadku pierwotnego raka tarczycy może nie odzwierciedlać profilu genetycznego nowotworu w postaci przerzutowej, tzn. możliwe jest występowanie mutacji w przerzutach przy jej braku w guzie pierwotnym [5]. Zgodnie z zaleceniami brytyjskiej agencji NICE nie jest wskazane opieranie zaleceń klinicznych dotyczących stosowania vandetanibu na statusie mutacji RET bez pełnego i dokładnego obrazu statusu somatycznych mutacji genu RET [5]. Tym samym nie jest wskazane wykonywanie badania genetycznego z krwi pacjenta. Zaznaczyć należy też, że w przypadku zaawansowanego, sporadycznego RRT u ponad 90% pacjentów obserwuje się mutacje w genie RET [6], co więcej prawdopodobieństwo występowania mutacji genu RET wzrasta z progresją zmian nowotorowych – jest większe w przypadku większych guzów z zajęciem węzłów chłonnych i odległymi przerzutami [7]. Tym samym wprowadzenie zapisu o ocenie mutacji genu RET może w znaczący sposób przedłużyć czas oczekiwania pacjenta na dostęp do leczenia, który będzie mógł zostać zakwalifikowany do programu lekowego dopiero w momencie zdiagnozowania mutacji na bardzo późnym etapie choroby, co w znaczący sposób pogorszy jego rokowania. [8] Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, ryzyko płatnika związane ze zwiększeniem wydatków budżetowych, w przypadku powiększenia dostępu do leczenia o tak nieliczną grupę pacjentów, wydaje się być niewspółmierne do korzyści terapeutycznych jakie mogą odnieść ci pacjenci pozbawieni obecnie skutecznego leczenia.

Jednocześnie wnioskodawca pragnie zaznaczyć, że w jego opinii do leczenia w ramach programu lekowego powinni być włączeni wszyscy pacjenci leczeni dotąd vandetanibem. Jest to zgodne z założeniami ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [9], zgodnie z którą Minister Zdrowia wzywa wnioskodawcę do złożenia wniosku refundacyjnego, w przypadku gdy Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydała pozytywną rekomendację dotyczącą leczenia w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, niezależnie od obecności mutacji RET, co wnioskodawca uczynił pragnąc zapewnić dostęp do terapii wszystkim pacjentom, którzy dotąd byli pozbawieni jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej. Tym samym brak zapewnienia dostępu do terapii pacjentom już leczonym byłby niewłaściwy ze względów etycznych.

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o 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. poz. 388)
2. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41
3. Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, De Feo G, Del Giudice A, Bryce J, et al. Vandetanib (ZD6474), a Dual Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinases: Current Status and Future Directions. *The Oncologist.* 2009 Apr 1;14(4):378-90.
4. Schilling T, Bürck J, Sinn HP, Clemens A, Otto HF, Höppner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer.* 2001 Jan 20;95(1):62-6
5. NICE - <https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/documents/assessment-report>
6. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *Journal of Medical Genetics.* 2016 Nov;53(11):729-34.
7. Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2012 May;22(5):476-81.
8. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-bezpieczenstwie-badan-genetycznych.html>
9. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z późn. zm (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135)

#### **Uwaga 2)**

*Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania źródeł finansowania badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia). Uwaga dotyczy nieprzedstawienia informacji na temat źródeł finansowania dla pozostałych pierwotnych badań klinicznych oceniających vandetanib w leczeniu pacjentów z RRT.*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

W ramach wykonanej analizy opisano szczegółowo badania włączone do przeglądu. Zgodnie z komentarzem Agencji naniesiono dodatkowo stosowne informacje w Analizie Klinicznej (tabela 46).

#### **Uwaga 3)**

*Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Uwaga dotyczy nieprzedstawienia wyników badania Schlumberger 2017 zgodnie z ww. punktem Rozporządzenia.*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Wyniki pracy Schlumberger 2017 zostały przedstawione w formie tabelarycznej w tabelach: 32, 41, 42 oraz 43 Analizy Klinicznej. Ponadto uzupełniono o dodatkowe dane z wymienionego badania tabele 33 i 39 Analizy Klinicznej.

#### **Uwaga 4)**

*Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu wnioskodawcy kosztu oznaczenia stanu genu RET – badanie przy kwalifikacji do leczenia, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.*

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Analiza ekonomiczna wykonana została na podstawie projektu programu lekowego będącego częścią wniosku, zgodnie z którą oznaczenie mutacji genu RET nie było badaniem wykonywanym u włączanych pacjentów. Wobec zaproponowanych po konsultacjach przez Ministerstwo Zdrowia zmian wprowadzających konieczność wykonania badania na oznaczenie mutacji i zawężenia programu do pacjentów z dodatnim wynikiem badania dodano w ramach analizy ekonomicznej koszty badania genetycznego.

**Uwaga 5)**

*Przekazany model ekonomiczny nie daje możliwości modyfikacji jego struktury (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia). Podczas próby otwarcia „EviDICEShell1-38.xlam” w edytorze Visual Basic wyświetla się komunikat: „Project locked – Project is unviewable”. Ponadto dostęp do pliku „aptvbaen.xls” jest zablokowany hasłem.*

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Plik „EviDICEShell1-38.xlam” zawiera jedynie makra techniczne pozwalające na funkcjonowanie całego modelu, nie zawiera natomiast makr obliczeniowych, które miałyby bezpośredni wpływ na wyniki modelu.

Wnioskodawca w ramach uwagi AOTMiT przekazuje odblokowany plik celem dokonania jego przeglądu przez analityków Agencji. [REDACTED]

Plik „aptvbaen.xls” jest składową dodatku Analysis Toolpak-VBA będącego integralną częścią pakietu MS Excel. W ramach dostępu użytkownik ma możliwość jedynie wyświetlenia nazw makr (poprzez wejście w edytorze Visual Basic w „Narzędzia”, a następnie „Makra”) będących częścią dodatku. Wnioskodawca

nie ma możliwości uzyskania dostępu do kodu źródłowego wymienionego dodatku podobnie jak nie ma możliwości dostępu do kodu źródłowego całości pakietu MS Excel firmy Microsoft. Jak do tej pory poprawność działania pakietu Excel, w tym do jego integralnych dodatków, nie była przez AOTMiT kwestionowana w żadnej z dostępnych publicznie analiz weryfikacyjnych, a zatem wobec zaistniałych okoliczności niezasadnym wydaje się kwestionowanie poprawności działania dodatku Analysis Toolpak-VBA.

#### **Uwaga 6)**

*W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano:*

- *wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny zostać wykluczone z modelowania albo powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu;*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Wyniki analizy ITT (ang. *intension to treat*, analiza zgodna z intencją leczenia, która przeprowadzana jest dla poszczególnych ramion zgodnie z przypisaniem w ramach randomizacji, tzn. pacjenci przechodzący w trakcie badania z placebo na aktywne leczenie nadal kwalifikowani są w analizie do ramienia placebo – wymagany sposób analizy statystycznej w badaniach randomizowanych) dla randomizowanego badania III fazy porównującego wandetanib z placebo (badanie ZETA) nie dają pełnego obrazu skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS). W badaniu ZETA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), ze względu na to, że umożliwiono stosowanie wandetanibu w fazie otwartej (*open-label*), co wpłynęło na wyniki analizy dla OS, ponieważ analiza OS uwzględnia również dane uzyskane z fazy otwartej (w fazie zaślepionej wandetanib i placebo były podawane do czasu wystąpienia progresji choroby, a w przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania, w której wszystkim pacjentom proponowano wandetanib do momentu spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta – takie podejście powoduje wystąpienie efektu *cross-over*). Podejście takie podyktowane było względami etycznymi i troską o pacjentów z grupy kontrolnej - umożliwienie otrzymania skutecznej terapii wobec braku innych możliwości terapeutycznych jest coraz częściej stosowane w przypadku leczenia pacjentów onkologicznych. Po okresie *follow-up* wynoszącym 419 tygodni (około 8 lat) (mediana) 50,8% pacjentów włączonych do badania ZETA zmarło. Zaobserwowano podobne odsetki zgonów w obu analizowanych grupach: wandetanib - 50,2% oraz placebo (przy stosowaniu wandetanibu po progresji choroby) - 52,0% (HR=0,99 [0,72; 1,38]; p=0,975). Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu możliwości kontynuowania terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby, zarówno z ramienia wandetanibu jak i braku aktywnego leczenia (place), w analizie ekonomicznej dokonano próby skorygowania wpływu efektu *crossover* z użyciem metody RPSFT (*Rank*

*Preserving Structural Failure Time*) na OS zgodnie z raportem NICE [1] (jest to przyjęta metoda statystyczna, stosowana często w raportach brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE). Autorzy modelu ekonomicznego wskazują, że nie udało się w pełni wyeliminować wpływu *cross-over*, wobec czego skuteczność placebo może być nadal przeszacowana, a zatem takie podejście można uznać za konserwatywne. Nie przedstawiono oceny istotności statystycznej, lecz różnica taka jest istotna klinicznie. Różnica w istotności klinicznej (widoczna na wykresie poniżej), o której można wnioskować na podstawie zmodyfikowanego przebiegu krzywych przeżycia, daje przesłanki, aby zakładać, że różnica w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi grupami występuje. Mediana OS odczytana z krzywych wynosi 42,5 miesiąca dla wandetanibu oraz 19,3 miesiąca dla placebo. Z tego względu nie przedstawiono wyników dla wariantu analizy z wyłączeniem danych dla OS.

Na brak zasadności podejścia w analizie ekonomicznej, w której uwzględniane są jedynie parametry o znamienności statystycznej wskazują publikacje farmakoekonomiczne. Analiza taka przeprowadzona powinna być jedynie w sytuacji, w której badanie kliniczne zaprojektowane było w celu wykazania równoważności (*equivalence*) pomiędzy terapiami w zakresie danego punktu końcowego (Briggs 2001 [2]).

Zaznaczyć również trzeba, że podejście zastosowane w badaniu ZETA (umożliwienie ze względów etycznych stosowania aktywnej terapii pacjentom w grupie placebo w przypadku wystąpienia progresji) jest akceptowane, a wręcz zalecane przez agencje rejestracyjne (EMA, FDA). Stosowanie PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego jest standardowym postępowaniem w badaniach z zakresu onkologii i organy rejestracyjne (EMA i FDA) uznają PFS jako wystarczający parametr pozwalający na ocenę skuteczności leków. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory

Group for Oncology zaleca, aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet gdy nie udokumentowano poprawy w OS (pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem OS) [3].

1. NICE. Cabozantinib and vandetanib for treating unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer [ID56]. Committee papers. National Institute for Health and Care Excellence 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/documents/committee-papers>
2. Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? Health Econ. 2001 Mar;10(2):179-84
3. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf)

- *horyzontu analizy równego horyzontowi badania dla wandetanibu, włączonego do analizy klinicznej (mediana okresu obserwacji głównej analizy dla punktu końcowego przeżycie wolne od progresji choroby wynosiła 24 miesiące);*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Ze względu na charakter raka rdzeniastego tarczycy jako jednostki chorobowej, w której koszty mogą się ujawniać na przestrzeni całego życia pacjenta, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (rozdz. 4.3, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)) właściwe jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywotnim. Analiza w krótkim horyzoncie czasowym, zwłaszcza w przypadku gdy nie osiągnięto w badaniu mediany przeżycia wolnego od progresji, nie daje płatnikowi istotnych informacji związanych z problemem decyzyjnym. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy wrażliwości w horyzoncie 2-letnim. Testowano natomiast alternatywne scenariusze zakładające horyzont 3-letni oraz 8-letni.

- *wariantu analizy, w którym uwzględniono koszty wandetanibu stosowanego po progresji choroby w fazie open-label badania ZETA (Wells 2012).*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

W badaniu ZETA pacjentom po progresji choroby w fazie *open-label* z powodów etycznych umożliwiono kontynuację leczenia wandetanibem. Zapisy uzgodnionego programu lekowego uniemożliwiają jednak stosowanie wandetanibu po progresji choroby u pacjenta - pkt. 1.2 - Leczenie trwa do momentu progresji choroby lub do czasu, gdy ryzyko leczenia przewyższa korzyści z jego kontynuacji – co odpowiada też rzeczywistej praktyce klinicznej. W związku z powyższym wariant ten byłby jedynie teoretyczny i nie dawałby płatnikowi publicznemu żadnych istotnych informacji w kontekście problemu decyzyjnego. Biorąc pod uwagę przedstawione argumenty nie wykonano analizy, która uwzględniałaby możliwość leczenia pacjenta wandetanibem po wystąpieniu progresji.



#### **Uwaga 7)**

*Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości Wnioskodawcy nie wyszczególniono kosztów wnioskowanej interwencji (koszt substancji), przedstawiono jedynie koszty całkowite.*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości zawierają wszystkie istotne koszty związane z leczeniem RRT. Zgodnie z uwagą Agencji wyszczególniono dodatkowo koszty samej substancji czynnej dla każdego z wariantów analizy wrażliwości.

#### **Uwaga 8)**

*Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie Wnioskodawcy brak odniesienia do przytoczonych w rozporządzeniu wymogów ustawowych.*

#### **Odpowiedź wnioskodawcy:**

Art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji dotyczy utworzenia odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, natomiast pkt 3 dotyczy utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, ze względu na to, że wnioskowana technologia – produkt leczniczy Caprelsa<sup>®</sup>, jest nową, nierefundowaną dotychczas substancją czynną oraz brak jest aktualnie finansowanego ze środków publicznych leku posiadającego inną nazwę międzynarodową, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji) – tzn. nie jest obecnie finansowana żadna skuteczna technologia w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.

#### **Uwaga 9)**

*Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Uwaga dotyczy nieprzedstawienia w analizie klinicznej danych osobowych autorów dokumentu CSR (ang. Clinical Study Report).*

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

W analizie klinicznej wykorzystano dane przedstawione w materiałach brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE dotyczących procesu opracowywania rekomendacji dla kabozantynibu oraz wandetanibu stosowanych w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy, obejmujące również szczegółowe dane kliniczne CSR (*Clinical Study Report*). W analizie klinicznej przedstawiono stosowną referencję do wymienionego dokumentu (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta516/history>), tym samym wskazując odpowiednie źródło.