



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Caprelsa (wandetanib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego,
miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka
rdzeniastego tarczycy wandetanibem (ICD-10 C73)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.20.2018

Data ukończenia: 13 września 2018

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Genzyme Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Genzyme Europe B.V.) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Genzyme Europe B.V.).

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
AMSTAR	skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BACC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana
bd	brak danych
CAB	kabozantynib (cabozantinib)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	antygen rakowo-płodowy (ang. carcino-embryonic antigen)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report)
CTCAE	Wspólne Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EBRT	napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group)
EKG	badanie elektrokardiograficzne (ang. electrocardiogram)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology)
EXAM	akronim badania RCT porównującego kabozantynib (Comatriq®) z placebo
FACT-G	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w chorobach nowotworowych (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Niezależna Komisja ds. Oceny Radiologicznej (Independent Radiology Review Committee)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDASI	skala do oceny objawów choroby (The MD Anderson Symptom Inventory)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (Progressive disease)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	analiza zgodna z protokołem (ang. per protocol)
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RET	przestawiony podczas transfekcji (<i>REarranged During Transfection</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RRT	rak rdzeniasty tarczycy (ang. medullary thyroid cancer)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event(s))
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAN	wandetanib (vandetanib)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
VEGFR	receptor VEGF (ang. VEGF receptor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZETA	akronim badania RCT porównującego wandetanib (Caprelsa®) z placebo

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	76
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	86
14.	Źródła.....	87
15.	Załączniki.....	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.07.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.548.2018 i PLR 4600.549.2018

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437;
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444;

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Caprelsa 100 mg, 30 tabl. [redacted]
 - Caprelsa 300 mg, 30 tabl. [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Genzyme Europe B.V.,
Gooimeer 10,
NL-1411 DD, Naarden, Holandia

Wnioskodawca

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer, 10,
NL-1411, DD Naarden, Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.07.2018, znak PLR.4600.548.2018 i PLR 4600.549.2018 (data wpływu do AOTMiT 13.07.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437;
- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 3.08.2018, znak OT.4331.20.2018.TT.4. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.08.2018 pismem z dnia 24.08.2018.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 2.00 Kraków, 22 sierpień 2018 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, [REDACTED]
[REDACTED] Wersja 2.00 Kraków, 22 sierpień 2018 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 2.00 Kraków, 22 sierpień 2018 r.
- Analiza wpływu na budżet dla leku Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 2.00 Kraków, 22 sierpień 2018 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, [REDACTED]
[REDACTED], Wersja 2.00 Kraków, 22 sierpień 2018 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Wandetanib (Caprelsa®) zgodnie z uwagami AOTMiT.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Caprelsa (wandetan b), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437; • Caprelsa (wandetan b), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444
Kod ATC	L01XE12
Substancja czynna	wandetan b
Wnioskowane wskazanie	Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Caprelsa wynosi 300 mg na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR (ang. kinase insert domain containing receptor), receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinaz tyrozynowych RET (ang. rearranged during transfection). Wandetanib jest również mniej niż m kromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonka.</p> <p>Wandetanib hamuje stymulowaną przez VEGF migrację, namnażanie i przeżycie komórek śródbłonka oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych w modelach angiogenezy in vitro. Dodatkowo wandetan b hamuje stymulowane przez czynnik wzrostu naskórka (EGF) kinazy tyrozynowe receptora EGF w komórkach guza i komórkach śródbłonka. Wandetanib hamuje zależne od EGFR namnażanie komórek i przeżycie komórek in vitro. Wandetanib hamuje także RET typu „dz kiego” oraz większość zmutowanych, aktywowanych form RET i znacznie hamuje namnażanie linii komórkowych raka rdzeniastego tarczycy (RRT) in vitro.</p> <p>Wandetanib stosowany in vivo powodował ograniczenie angiogenezy wywołanej przez komórki guza, zmniejszał przepuszczalność naczyń guza oraz gęstość m kronaczy guza oraz hamował wzrost guza w różnych modelach guza ludzkiego ksenoprzeszczepu u myszy pozbawionych grasicy. Wandetanib hamował także wzrost guzów ksenoprzeszczepów RRT in vivo.</p> <p>Dokładny mechanizm działania wandetan bu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT nie jest znany.</p>

Źródło: ChPL Caprelsa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 lutego 2012, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 lutego 2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. Medullary Thyroid Cancer - MTC). • Produkt Caprelsa jest wskazany u dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych. • U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Caprelsa oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta wskazującym konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Caprelsa

EMA Caprelsa: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [data dostępu 23.07.2018 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Caprelsa był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 roku we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Szczegóły opinii Prezesa AOTMiT i RP przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto przedstawiono stanowisko Prezesa AOTMiT i opinię RP z 2015 roku nt. stosowania leku Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Caprelsa (vandetanib)	
<p>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</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>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 opisanej linii leczenia wytyczne rekomendują zastosowanie ocenianej technologii medycznej (vandetan bu) lub kabozantynibu, który jednakże nie mógłby być finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej zgodnie z aktualnymi przepisami prawa.</p> <p>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.</p> <p>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 wnioskami.</p> <p>Ocena skuteczności praktycznej, przeprowadzona na podstawie jednego retrospektywnego badania jednoramiennego, wykazała, że czas do progresji choroby wyniósł 16,1 mies.</p>
<p>Opinia 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 tarczy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pozytywne wyników omawianych badań oraz publikacje niższej klasy, rekomendacje towarzystw naukowych i polskich ekspertów, stosunkowo niewielka liczba potencjalnych pacjentów korzystających z leku. Zdaniem ekspertów przedłuża okres życia o wysokiej jakości.</p>
Cometriq (kabozantynib)	
<p>Rekomendacja nr 51/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsulek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq, kabozantynib, kapsułki twarde, 20 mg +80 mg, 112 kapsulek w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantyn b em (ICD-10 C73)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa, że dostępne dowody naukowe w niewystarczającym stopniu dowodzą skuteczności klinicznej, aby objąć finansowaniem ze środków publicznych wnioskowaną technologię.</p> <p>Badanie, na podstawie którego wnioskodawca dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa terapii nie zostało dotychczas ukończzone, a w konsekwencji nie przedstawiono ostatecznych wyników. Wskutek braku pełnych danych wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone. Zgodnie z proponowanym programem lekowym, jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia jest stwierdzona mutacja RET M918T. Natomiast badanie było przeprowadzone na szerszej populacji, a dopiero analiza wcześniej zdefiniowanych podgrup pozwoliła na uzyskanie wyników w populacji pacjentów z mutacją.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na znaczną ilość wywołanych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej związanych z leczeniem, a co za tym idzie przerwanie leczenia czy też zmniejszenie dawki leku. Badanie nie przedstawiło w sposób wystarczający przewagi korzyści nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, stosowanie kabozantynibu w porównaniu z placebo w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy jest nieefektywne kosztowo. Dodatkowo założenia przedstawione przez wnioskodawcę (uwzględnienie nieistotnych statystycznie wyników dla przeżycia całkowitego oraz 80-letni horyzont czasowy) mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika, co w efekcie prowadzić może do zwiększenia współczynnika ICUR (dodatкового pogorszenia efektywności kosztowej).</p> <p>Wyliczenia populacji przedstawione przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet oparte są o założenia, które możliwe, że nie odpowiadają aktualnym warunkom i są niedoszacowane. Ze względu na wysoki koszt terapii jednego pacjenta, niepewność w określeniu populacji naraża płatnika na nieprzewidziane wydatki.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Cometriq (kabozantynib), EAN: 5909991185732, w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq (kabozantynib), kapsułki twarde, 20 mg + 80 mg, 112 kapsulek (140 mg/dobę), kod EAN: 5909991185732, w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10: C73)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Brak jest przekonujących dowodów na efektywność kliniczną leku. Lek Cometriq (kabozantyn b) został w marcu 2014 roku warunkowo dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej ze wskazaniem do leczenia osób dorosłych z rakiem rdzeniastym tarczycy w przypadkach gdy nie można go usunąć chirurgicznie, jest on zaawansowany, lub rozprzestrzenił się do innych części ciała. Podstawą dopuszczenia do obrotu były wyniki wciąż nieukończonego badania randomizowanego z kontrolą placebo z udziałem 330 pacjentów, w którym nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia, a jedynie wydłużenie czasu do postępu choroby (z 4 miesięcy do 11,2 miesiąca), statystycznie istotne tylko u chorych z mutacją RET. Stosowanie leku w zalecanej dawce dość często powodowało szereg efektów niepożądanych negatywnie rzutujących na jakość życia pacjentów, co jest szczególnie niekorzystne w leczeniu paliatywnym. Biorąc pod uwagę powyższe, a także istotne przekroczenie przez lek Cometriq ustawowego progu efektywności kosztowej, Rada nie rekomenduje finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Caprelsa 100 mg, 30 tabl: [REDACTED] • Caprelsa 300 mg, 30 tabl: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy wandetanibem (ICD-10 C73).
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie raka rdzeniastego tarczycy potwierdzone histologicznie; 2) Obecność mutacji w genie RET 3) leczenie chorych w stadium choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej po wykluczeniu możliwości wykorzystania resekcji lub/i metod ablacyjnych i radioterapii; 4) obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego i wyników badań obrazowych;

	<ol style="list-style-type: none"> 5) nowotwór objawowy i o postępującym przebiegu: konieczność udokumentowania progresji według kryteriów RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) w okresie 12 miesięcy poprzedzających wdrożenie leczenia wandetanibem; 6) obecność zmian możliwych do zmierzenia według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); 7) zadowalająca wydolność wątroby i nerek (stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5 razy górnej granicy normy, to kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby Gilberta oraz stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej nie przekraczające 2,5-krotnie górnej granicy normy referencyjnej, lub przekraczające do 5-krotnie górnej granicy normy referencyjnej, jeśli zostaną uznane przez lekarza za związane z przerzutami do wątroby oraz klirens kreatyniny co najmniej 30 ml/min); 8) prawidłowe wartości stężenia potasu, magnezu i wapnia w surowicy krwi; stężenie potasu powinno wynosić >4mmol/l; 9) odstęp QTc < 480 ms w zapisie EKG; 10) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji Zubroda – ECOG - WHO; 11) wiek powyżej 18 lat; 12) ujemny wynik testu ciążowego bezpośrednio przed włączeniem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym; 13) zgoda na stosowanie efektywnej antykoncepcji w trakcie trwania leczenia; 14) kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia wandetanibem w programie	Leczenie trwa do momentu progresji choroby lub do czasu, gdy ryzyko leczenia przewyższa korzyści z jego kontynuacji
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc 2) czas trwania odstępu QTc powyżej 480 ms podczas kwalifikacji do programu; 3) jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących mieć wpływ na wydłużenie odstępu QTc i (lub) indukować występowanie częstoskurczu torsades de pointes (związki arsenu, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie, toremifen, mizolastyna, moksyflokscyna, leki przeciwartymiczne klas IA oraz III); 4) częstoskurcz torsades de pointes w wywiadzie, jeśli nie wszystkie czynniki ryzyka zostały skorygowane; 5) ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); 6) zaburzenia czynności wątroby: stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5 razy górną granicę normy (to kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby Gilberta) oraz stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej przekraczających 2,5 krotnie górną granicę normy referencyjnej, lub przekraczających 5 krotnie górną granicę normy referencyjnej, jeśli zostaną uznane przez lekarza za związane z przerzutami do wątroby; 7) zabieg operacyjny w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 8) radioterapia w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 9) ciężkie lub niekontrolowane (według oceny lekarza prowadzącego) choroby towarzyszące w tym: <ol style="list-style-type: none"> a) zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, b) niestabilna choroba wieńcowa, c) poważne zaburzenia rytmu serca, d) objawowa niewydolność serca \geq NYHA 2, e) ciśnienie tętnicze \geq160/100 mm Hg mimo farmakoterapii, f) udar mózgu (w tym TIA) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, g) incydent zakrzepowo-zatorowy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, h) aktywne krwawienie z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, i) przetoka w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, j) perforacja przewodu pokarmowego, k) obecność niewygojonych ran, owrzodzeń, złamań kostnych, l) inne kliniczne istotne schorzenia (aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego; zakażenie wirusem HIV lub objawowy AIDS), 10) ciąża i karmienie piersią; 11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji w trakcie trwania leczenia.
Kryteria wyłączenia z leczenia wandetanibem	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie istotnych objawów nadwrażliwości na wandetanib; 2) konieczność jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących mieć wpływ na wydłużenie odstępu QTc i (lub) indukować występowanie torsades de pointes (związki arsenu, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie, toremifen, mizolastyna, moksyflokscyna, leki przeciwartymiczne klas IA oraz III); 3) ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min); 4) zaburzenia czynności wątroby: stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5 razy górną granicę normy (to kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby Gilberta) oraz stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej przekraczających 2,5-krotnie górną granicę normy referencyjnej, lub przekraczających 5-krotnie górną granicę normy referencyjnej, jeśli zostaną uznane przez lekarza za związane z przerzutami do wątroby; 5) konieczność wykonania zabiegu operacyjnego; 6) konieczność wykonania zabiegu radioterapii; 7) wystąpienie ciężkich lub niekontrolowanych (według oceny lekarza prowadzącego) chorób towarzyszących w tym: <ol style="list-style-type: none"> a) zawał serca, b) niestabilna choroba wieńcowa, c) poważne zaburzenia rytmu serca,

	<ul style="list-style-type: none"> d) objawowa niewydolność serca \geq NYHA 2, e) ciśnienie tętnicze \geq160/100 mm Hg mimo farmakoterapii, f) udar mózgu (w tym TIA), g) incydent zakrzepowo-zatorowy, h) aktywne krwawienie z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, i) przetoka, j) perforacja przewodu pokarmowego, k) obecność niewygojonych ran, owrzodzeń, złamań kostnych, l) inne kliniczne istotne schorzenia (aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego; zakażenie wirusem HIV lub objawowy AIDS), <p>8) ciąża i karmienie piersią; 9) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji w trakcie trwania leczenia.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1) Monitorowanie leczenia</p> <p>1.1 Badania wykonywane po pierwszym tygodniu od rozpoczęcia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2) badanie EKG z oceną odstępu QTc w zapisie EKG; 3) oznaczenie stężenia potasu; 4) oznaczenie stężenia wapnia; 5) oznaczenie stężenia magnezu. <p>1.2 Badania wykonywane po 3, 6 i 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia potasu, wapnia i magnezu w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia kalcytoniny (najwcześniej 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia); 7) badanie TSH (najwcześniej 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia); 8) badanie EKG z oceną QTc; 9) pomiar ciśnienia tętniczego (lub częściej, jeśli klinicznie wskazane). <p>1.3 Badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia potasu, wapnia i magnezu w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia kalcytoniny; 8) oznaczenie stężenia (TSH); 9) badanie ogólne moczu; 10) badanie TK/NMR w celu przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie. <p>1.4 Badania wykonywane co 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) badanie wzroku z użyciem lampy szczelinowej. 2) Monitorowanie programu <p>2.1 przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2.2 uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS. Wnioskowany RSS jest niewystarczający dla zapewnienia użyteczności kosztowej wandetanibu w ocenianym wskazaniu.

Zgodność zapisów programu lekowego z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami omówiono w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy – Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT; łac. carcinoma medullare glandulae thyroideae; ang. medullary thyroid cancer, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (malignant neoplasm of thyroid gland) – kod C.73 według ICD-10. W klasyfikacji nie wyodrębniono podtypów dla tej jednostki chorobowej. Rak rdzeniasty tarczycy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okołopęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę. RRT zaliczany jest

do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, które stanowią rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych [Szczeklik 2016].

Klasyfikacja

W przypadku nowotworu w którego podstawie leżą zmiany w komórkach pęcherzykowych tarczycy rozróżnić należy dwie jego postacie:

- rak zróżnicowany (ang. *differentiated cancer*) - stanowi zdecydowaną większość ogółu nowotworów tarczycy- 90% przypadków. W nim również rozróżniono dwa jego podtypy : brodawkowaty oraz pęcherzykowaty
- niezróżnicowany lub anaplastyczny (ang. *anaplastic cancer*) - który stanowi zaledwie 2-5% ogółu przypadków. Istotne jest także rozróżnienie podtypów raków zróżnicowanych. W tym przypadku literatura wymienia: raka brodawkowego oraz raka pęcherzykowatego.

W przypadku nowotworu w którego podstawie leżą zmiany w komórkach C (okołopęcherzykowych) to odpowiadają one za wytwarzanie kalcytoniny – hormonu odpowiedzialnego za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej. Zmiany w tych komórkach prowadzą do powstania rdzeniastego nowotworu tarczycy (MTC ang. *medullary thyroid cancer*) stanowiącego średnio 5% ogółu przypadków nowotworów „dużych” gruczołów wydzielania wewnętrznego. RRT zaliczamy do chorób rozrostowych, związanych z zespołem nadmiernego wydzielania określonych substancji hormonalnych [Szczeklik 2016].

Aby dokonać oceny sprawności osoby ze złośliwym nowotworem tarczycy (również pacjentów z RRT) można ocenić ogólnym narzędziem służącym do oceny sprawności pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe leczonych przy pomocy chemioterapii: klasyfikacja Zubrod-WHO/ ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Tabela 6. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

W celu sklasyfikowania oraz określenia stopnia zaawansowania klinicznego RRT Polska Grupa do spraw Nowotworów Endokrynnych wydała rekomendacje, w których to podjęto ten temat. Obecnie ukazała się 7 edycja tej klasyfikacji w 2017 roku.

Tabela 7. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC 2017 - stopnie zaawansowania klinicznego

Rdzeniasty Rak Tarczycy (RRT)			
Stopień I	T1a, T1b	N0	M0
Stopień II	T2, T3	N0	M0
Stopień III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stopień IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Każde N	M0
Stopień IVB	T4b	Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1

Epidemiologia

Nowotwory złośliwe układu endokrynego występują stosunkowo rzadko, jednak rak tarczycy w dalszym ciągu zajmuje miejsce w pierwszej dziesiątce najczęściej rozpoznawanych nowotworów u kobiet w Polsce. Rdzeniasty rak tarczycy należy do wyjątkowo złośliwych nowotworów z uwagi na jego rozrostowy charakter. Szacuje się, iż stanowi on zaledwie 5% wszystkich nowotworów tarczycy. Występuje on w każdym wieku, choć nieco częściej u osób między 40 a 50 rokiem życia. Nowotwór ten w głównej mierze dotyczy krajów wysoko rozwiniętych ekonomicznie, gdzie średnia długość życia przekracza 70 lat.

Statystyki podają, iż guzy trzustki wraz z rdzeniastym rakiem tarczycy są rozpoznawane z częstością 2,5/ 1 000 000. W Polsce obserwuje ponad 1700 nowych przypadków rocznie. Zapadalność na nowotwory złośliwe tarczycy ogółem wynosi w przybliżeniu 7,3 / 100 000/rok u kobiet oraz 1,7 / 100 000/rok u mężczyzn. Mimo rozwoju onkologii i dostępnych metod wczesnego wykrywania złośliwych nowotworów tarczycy, umieralność z każdym rokiem wzrasta. Tendencję wzrostową w ilości zgonów na ten typ nowotworów obrazuje tabela 9. Tendencją wzrostową cechuje się również zachorowalność na ten typ nowotworów. Dane z 2000 roku wskazują, że zachorowalność ukształtowała się wówczas na poziomie 264 u mężczyzn i 1 193 u kobiet przy jednoczesnej ilości zgonów równej odpowiednio 84 i 205. Wskaźniki te cechował nieregularny wzrost by w 2015 osiągnąć poziom 468 nowych przypadków u mężczyzn i 2 280 nowych przypadków u kobiet. W przypadku zgonów w 2015 roku, to ukształtowały się one na poziomie 82 u mężczyzn i 181 u kobiet [http://onkologia.org.pl, dostęp 10.08.2018].

Tabela 8. Wskaźnik 1-letniego przeżycia u chorych na nowotwory tarczycy w Polsce

Płeć	1-letni wskaźnik przeżywalności w latach 200-2002	1 letni wskaźnik przeżywalności w latach 2003-2005
Mężczyźni	82,2%	88,4%
Kobiety	92,6%	94,3%
Ogółem	90,9%	93,3%

Tabela 9. Zachorowani na nowotwory złośliwe tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce w latach 2000-2015 (wg KRN)

Populacja	2000	2003	2007	2009	2011	2013	2015
Mężczyźni	264	314	280	312	359	411	468
Kobiety	1 193	1 372	1 405	1 474	1 712	1 978	2 280
Łącznie	1457	1686	1685	1786	2071	2389	2748

Tabela 10. Zgony z powodu nowotworu złośliwego tarczycy (ICD-10: C.73) w Polsce w latach 2000-2015 (wg KRN)

Populacja	2000	2003	2007	2009	2011	2013	2015
Mężczyźni	84	76	77	81	87	66	82
Kobiety	205	199	200	181	174	149	181
Łącznie	289	275	277	262	261	215	263

Etiologia i patogeneza

Obecna wiedza nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, co jest bezpośrednią przyczyną występowania rdzeniastego raka tarczycy. Jak dotąd udowodniono, iż ekspozycja na promieniowanie jonizujące, w szczególności na wczesnych latach życia, stanowi istotny czynnik ryzyka (w szczególności w przypadku raka brodawkowego, który to stanowi zdecydowaną większość nowotworów tarczycy). Literatura wskazuje na czynniki genetyczne jako jeden z decydujących czynników wywołujących pojawienie się RRT. Średnio 25% przypadków zdiagnozowanych RRT to nowotwory dziedziczne. Co ważniejsze RRT jest nowotworem o jednym z największych odsetków raków dziedzicznych z pośród wszystkich nowotworów. Dziedziczenie skłonności do pojawienia się tego nowotworu doszukiwać należy się w mutacji genu RET- obecnego w linii zarodkowej DNA.

Objawy

RRT tak samo jak większość nowotworów może przez długi okres przebiegać bezobjawowo. W obrazie klinicznym w żaden sposób nie odróżnia się od łagodnych zmian w tarczycy przez co wyjątkowo trudne jest jego ostateczne zdiagnozowanie na wczesnym etapie rozwoju choroby. Objawy stają się widoczne dopiero po pewnym czasie, kiedy to nowotwór nabierze na masie. Wówczas pacjent może doświadczać duszności, dysfagii oraz chrypki, co jest uzależnione od wielkości nowotworu oraz jego bliskiego sąsiedztwa z układem oddechowym. Objawem bardzo charakterystycznym, lecz rzadko występującym jest obfita i uporczywa biegunka, która swoje podłoże ma w neuroendokrynnym charakterze nowotworu (nadmiernie wydziela kalcytoninę).

Możliwe jest także przyjęcie przez RRT postaci rodzinnej - czyli współistnienie z innymi nowotworami. W przypadku zespołu MEN IIa (Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2) przeważnie współistnieje on z guzem chromochłonnym oraz nadczynnością przytarczyc (przyczyną zespołu MEN IIa należy doszukiwać się w zarodkowej mutacji protoonkogenu RET w części genu kodującej domenę cystein), w przypadku zaś MEN IIb koegzystuje z guzem chromochłonnym i nerwiakowłóknikowatością, czego bezpośrednią przyczyną jest mutacja genu RET918. Ze względu na jego neuroendokrynną charakter (nadmiernie wydziela kalcytoninę) szerzy się poprzez naczynia limfatyczne do węzłów chłonnych śródpiersia i szyi oraz drogą krwionośną do wątroby, kości i płuc [Szczekliki 2016].

Rozpoznanie

1. Badania Obrazowe:

- Ultrasonografia- stosowana w sytuacji wyczuwalnego guzka na tarczycy lub powiększenia się tarczycy (wole).

2. Badania Laboratoryjne

- Zwiększenie stężenia kalcytoniny w surowicy chorego. Związane jest to z neuroendokrynnym charakterem nowotworu w skutek którego tarczyca nadmiernie wydziela kalcytoninę.

3. Badanie Morfologiczne

- Rozpoznanie RRT przy pomocy badań morfologicznych może być niesłychanie trudne dla patologa. Może się zdarzyć, iż niemożliwym jest rozróżnienie RRT od innych typów nowotworów tarczycy lub nawet od łagodnych zmian. Dlatego też niezbędna może być konsultacja patologa z innym w celu rozpoznania natury choroby. W kwestii innych zróżnicowanych nowotworów tarczycy, czynnikiem rozróżniającym je jest ekspresja Tg w surowicy pacjenta. W RRT natomiast najistotniejszym markerem jest poziom kalcytonin.

Istotnym badaniem przy diagnozie RRT jest Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa celowana (BACC). Wskazaniami do zastosowania tej metody diagnozowania, przy jednoczesnej asyście USG, jest obecność guzka o średnicy powyżej 1 cm lub powyżej 5 mm przy dodatkowej obecności czynników ryzyka złośliwości. Od metody tej można odstąpić w sytuacji obecności guzków posiadających cechy torbieli prostej, zmian homogennych drobnotorbielowatych, izogenicznych lub nieobecności innych czynników ryzyka. W sytuacji, gdy mamy do czynienia z wolem guzkowym, to podstawą do wykluczenia ryzyka złośliwego jest ujemny wynik przynajmniej 3-4 guzków. Każdy guzek o wymiarach powyżej 4 cm powinien być poddany biopsji. W badaniu BACC, w przypadku mnogości i dużego podobieństwa guzków o niezłośliwym charakterze, dopuszczalne jest przeprowadzenie biopsji największego z nich. Jeżeli guzkowi towarzyszy obecność podejrzanego węzła chłonnego szyi, to należy także wykonać BAC. W zależności od otrzymanego wyniku BACC tarczycy, powinien się on mieścić w jednej z określonych kategorii:

1. Zmiana łagodna – stosunkowo niskie ryzyko złośliwości (guzek hiperplastyczny lub koloidowy, wole guzkowe lub limfocytarne, podostre zapalenie tarczycy)
2. Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego- ta diagnoza stawiana jest przez patologa w momencie, gdy istnieje podejrzenie o konieczności przeprowadzenia operacji w celu pozyskania materiału potrzebnego w różnicowaniu między gruczolakiem i rakiem pęcherzykowatym tarczycy. Należy mieć jednak na uwadze, w Polsce prawdopodobieństwo ujawnienia złośliwości wynosi nie więcej niż 10-15%. Z kolei 25% przypadków, w których podejrzewa się nowotwór pęcherzykowaty nie jest nawet nowotworem łagodnym. W guzkach powyżej 2 cm usunięcie operacyjne stanowi standardową drogę w dokładnym ustaleniu charakteru zmiany. W guzkach o średnicy <1–2 cm oraz niektórych <3–4 cm przy nieobecności cech ryzyka klinicznego rezygnacja z operacji i podjęcie postępowania zachowawczego są dozwolone pod warunkiem starannego monitorowania klinicznego i USG. Jeżeli w BACC postawiono podejrzenie nowotworu oksyfilnego (wariant oksyfilny nowotworu pęcherzykowego), to leczenie operacyjne należy rozważyć ze względu na ryzyko ujawnienia raka (przynajmniej 15%). Leczenie operacyjne powinno zawsze obejmować wycięcie całego płata, w którym podejrzewa się obecność nowotworu pęcherzykowego. Zakres operacji drugiego płata zależy od obecności guzków/zmian ogniskowych. W razie obecności zmian ogniskowych w drugim płacie wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy lub przynajmniej subtotalne wycięcie drugiego płata.
3. Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona - zmiana pęcherzykowa nieokreślona jest kategorią z wykluczenia, w której zawierają się obrazy cytologiczne BACC tarczycy, które nie wypełniają kryteriów kategorii „podejrzenie nowotworu pęcherzykowego”. Ryzyko złośliwości w Polsce dla tej kategorii nie przekracza 5%.
4. Podejrzenie złośliwości – w tym przypadku ryzyko złośliwości wynosi między 30% a 50%. Sytuacja jest w tym wypadku o tyle problematyczna, iż zmiana ma cechy morfologiczne zmiany złośliwej, lecz nie spełnia wszystkich kryteriów rozpoznania. W kategorii tej mieści się rozpoznanie raka brodawkowego w wariantcie pęcherzykowatym. W rozpoznaniu raka rdzeniastego powinno towarzyszyć oznaczenie kalcytonin (stężenie podstawowe winno wynosić powyżej 100 pg/ml by możliwe było poprawne rozpoznanie nowotworu) Podejrzenie chłoniaka w tarczycy powinno prowadzić do powtórzenia BACC w ośrodku mogącym wykorzystać metody immunohistochemiczne lub cytometrię przepływową.
5. nowotwór złośliwy – obejmuje nowotwory: brodawkowate, rdzeniaste, anaplastyczne chłoniaki oraz przerzuty. Rak rdzeniasty, przerzut innego nowotworu i chłoniak wymagają wykonania badania immunohistochemicznego.
6. biopsja niediagnostyczna – w tym przypadku BACC opiera się na klinicznej ocenie i wymagać może powtórzenia badania oraz obserwacji. Wykrycie i scharakteryzowanie mutacji genu RET nakazuje badanie w kierunku tej mutacji u wszystkich członków rodziny chorego, w szczególności u krewnych I stopnia. Wykazanie nosicielstwa mutacji stanowi wskazanie do profilaktycznej operacji tarczycy z uwagi

na duże prawdopodobieństwo rozwoju RRT. W rodzinie chorego na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych I stopnia wynosi 50% [Szczeklik 2016, PTN 2018].

Rokowanie

Szacuje się, iż prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia z rakiem rdzeniastym wynosi około 65%. Czynniki wpływającymi na rokowanie są: wiek chorego w momencie rozpoznania, stopień zaawansowania choroby nowotworowej oraz zakres i radykalność zastosowanego postępowania chirurgicznego. Szacunkowy odsetek przeżyć 10-letnich przekracza 90% w przypadku ograniczenia raka do tarczycy, 70% przy objęciu procesem nowotworowym szyjnych węzłów chłonnych i 20% przy obecności przerzutów odległych. Możliwe jest również przyjęcie przez RRT postaci całkowicie bezobjawowej lub skąpo objawowej a okres przeżycia wieloletni. Najlepszymi rokowaniami cieszy się RRT w postaci rodzinnej natomiast najgorszymi RRT występujący w zespole MEN 2A. Wprowadzenie badań genetycznych spowodowało wyraźny spadek umieralności z 15-20% przypadków do około 5% w przypadku prawidłowego nadzoru genetycznego. Całkowite usunięcie tarczycy oraz węzłów chłonnych szyjnych nie zawsze prowadzi do unormowania stężenia kalcytoniny. U 20% pacjentów obserwuje się wysokie stężenie kalcytoniny w surowicy zarówno w warunkach wyjściowych jak i w próbach prowokacyjnych.

Leczenie i cele leczenia

W ramach przedoperacyjnej oceny zaawansowania u chorego z rozpoznaniem lub podejrzanym rakiem tarczycy należy wykonać badanie USG szyi i węzłów chłonnych oraz BACC, ocenę stężenia kalcytoniny w surowicy i badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w dwóch projekcjach. W celu oceny stanu hormonalnego i ryzyka powikłań należy także ocenić stężenie tyreotropiny (TSH), wapnia zjonizowanego oraz wykonać badanie laryngologiczne. Ocena obecności przerzutów odległych w innych badaniach obrazowych jest konieczna tylko w razie wskazań klinicznych. Badanie komputerowej tomografii (KT) nie jest wskazane przedoperacyjnie w każdym przypadku raka tarczycy, natomiast badanie KT szyi i górnego śródpiersia wykonuje się w celu oceny operacyjności (podejrzenie raka w stopniu T4 lub N1b lub M1). U chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu pierwotnego wycięcia całego gruczołu tarczowego. Operację całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka powinno się wykonywać tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, które dysponują odpowiednim doświadczeniem i zapleczem diagnostycznym. Nie ma wskazań do leczenia ¹³¹I w raku rdzeniastym tarczycy. W leczeniu RRT jest wskazane jedynie stosowanie substytucyjnych dawek L-tyroksyny, a radioterapia jest wskazana jedynie po nieradykalnym wycięciu (nie udowodniono skuteczności radioterapii pooperacyjnej). W leczeniu RRT nie ma również udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii. Zastosowanie chemioterapii (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem efektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. 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, dwa leki mają rejestrację w tym wskazaniu: wandetanib i kabozantynib.

Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiersia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione. W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (omówionych wcześniej), za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego. Dziedziczny rak rdzeniasty tarczycy może stanowić objaw zespołu gruczolakowatości MEN2 i u każdego chorego należy wykonać badanie DNA w kierunku poszukiwania mutacji w genie RET (nawet w przypadku braku danych z wywiadu i badania przedmiotowego wskazujących na istnienie raka dziedzicznego). W typowym zespole MEN2A i MEN2B rak rdzeniasty współistnieje z obecnością guza chromochłonnego w rodzinie (ryzyko u pojedynczego chorego może sięgać 50%). Rodzinny rak rdzeniasty bez innych endokrynopatii jest szczególną postacią zespołu MEN2A. W rodzinie chorego na dziedziczną postać raka rdzeniastego tarczycy ryzyko choroby u krewnych I stopnia wynosi 50%. W rodzinach z MEN2A/FMTC należy przeprowadzać badania nosicielstwa mutacji RET krewnych, począwszy od 2.-3. roku życia (bezwzględnie przed 5. r.ż.). W rodzinach MEN2B trzeba przeprowadzać badanie nosicielstwa mutacji wcześniej (optymalnie przed ukończeniem roku). Nosiciele mutacji powinno się prowadzić w ośrodkach wysoko specjalistycznych i należy rozważyć profilaktyczne całkowite wycięcie tarczycy (stanowi lepsze zabezpieczenie przed rozwojem nowotworu niż stałe monitorowanie stężenia kalcytoniny w surowicy). Wskazania do badań w kierunku guza chromochłonnego zależą od typu stwierdzonej mutacji RET. Przesiewowe badanie TK brzucha nie jest konieczne u chorego z rakiem rdzeniastym tarczycy bez objawów i nieprawidłowych wyników badań biochemicznych.

W przypadku współistnienia guza chromochłonnego i raka rdzeniastego tarczycy należy w pierwszej kolejności usunąć nadnercze w celu uniknięcia zaostrzenia objawów guza chromochłonnego [PTOK 2013].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zestawiono dane NFZ otrzymane drogą elektroniczną w dniu 17 sierpnia 2018 dotyczące:

- liczby pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C73 w I. 2015-2017.

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2015	32 103
2016	34 232
2017	35 616

Eksperti kliniczni

Tabela 11. Liczba pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy wg opinii ekspertów

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	20 chorych	80-100	20%	Wiedza własna
Prof. dr hab. Anelli Syrenicz Prezes Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego	1200	60-80	5-10%	Dane szacunkowe własne plus wymiana poglądów na zjazdach naukowych

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła oraz strony polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia RRT:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynych / PTEndo - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (Polska);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- European Thyroid Association (ETA);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- British Thyroid Association (BTA);
- Spanish Society of Endocrinology / Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (SEEN/GETHI);
- The Spanish Society of Medical Oncology (SEOM);
- American Thyroid Association (ATA);
- American College of Radiology (ACR);
- Alberta Health Services (AHS).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.08.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Interwencje Rekomendowane
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013	<ul style="list-style-type: none"> Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny. <u>W leczeniu pierwszego rzutu z powodu rozsiewu RRT można rozważyć zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, za każdym razem biorąc pod uwagę ich profil toksyczności w stosunku do oczekiwanego efektu klinicznego.</u> <u>Wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazują na możliwość uzyskania znaczącego efektu, w USA dwa leki mają rejestrację w tym wskazaniu: wandetanib i kabozantynib. W Unii Europejskiej zarejestrowany jest wandetanib, w Polsce dostępny obecnie w ramach importu docelowego — należy zwrócić uwagę na ryzyko wydłużenia QTc i zaburzeń rytmu serca związane z terapią tym lekiem.</u> <u>Osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy</u> Podstawą leczenia nawrotu miejscowego i lokoregionalnego raka rdzeniastego jest leczenie chirurgiczne. Jeżeli wznowie miejscowej/lokoregionalnej towarzyszą przerzuty odległe, to wskazania do operacji szyi/śródpiercia mają charakter względny. Rozsiew raka rdzeniastego bardzo rzadko ma charakter izolowanego przerzutu i wycięcie przerzutów (szczególnie w wątrobie) jest na ogół nieuzasadnione.
	Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych / PTEndo - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne 2016 (Updated 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Klasyczna chemioterapia nie jest zalecana (G1; QoE: +++). Terapia izotopowa z różnymi radiofarmaceutykami selektywnie pobieranymi przez komórki nowotworowe jest zwykle leczeniem paliatywnym (G1; QoE: +++). <u>Terapia z zastosowaniem użycia inhibitorów kinazy tyrozynowej jest rekomendowana u chorych na raka rdzeniowego tarczycy z zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (podanie wandetanibu i kabozantynibu jest w tym przypadku rekomendowane) (G1; QoE: +++). Terapia ta jest zatwierdzona w UE, ale nie jest refundowana w Polsce.</u> <u>Jeśli zastosowanie wandetanibu lub kabozantynibu nie jest możliwe, zaleca się włączenie pacjentów do badań klinicznych. (G1; QoE: +++).</u>
Europa	European Thyroid Association 2012	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z nawracającym lub przetrwałym rdzeniowym rakiem oraz objawową lub progresywną odmianą choroby zgodnie z RECIST, użycie standardowych środków chemioterapeutycznych nie powinno być rozpatrywane w ramach I linii terapii u chorych z zaawansowanym i nawrotowym RRT. (Grade 2 QOE=+++) <u>Najsukuteczniejszym sposobem leczenia rdzeniowego raka tarczycy wydaje się być użycie inhibitorów kinazy tyrozynowej (wandetan b i inne inhibitory kinaz tyrozynowych) zarówno RET jak i VEGFR (Grade 1 QOE=+++)</u> Leczenie z użyciem radioaktywnych cząsteczek może być brane pod uwagę u niektórych grup pacjentów, najlepiej w dobrze zaprojektowanym badaniu klinicznym. (Grade 2 QOE=++) U pacjentów z niewieloma dominującymi przerzutami do płuc można zastosować ablację radiofrekwencyjną, gdy zmiany są ułożone obwodowo, <40 mm średnicy i postępują powoli; w przypadku postępujących zmian w płucach lub śródpierciu należy rozważyć leczenie systemowe. (Grade1 QOE ++) U chorych z izolowanymi lub ograniczonymi przerzutami do mózgu należy najpierw wziąć pod uwagę chirurgiczną resekcję lub stereotaktyczną radiochirurgię. EBRT całego mózgu jest wskazana w przypadku jawnych klinicznie przerzutów do mózgu. (Grade 1 QOE++) Pacjenci z uciskiem na rdzeń kręgowy wymagają pilnej terapii glukokortykosteroidami i oceny chirurgicznej, a EBRT należy rozważyć pooperacyjnie; jeśli nie można wykonać operacji, należy wykonać EBRT (Grade1 QOE+++) EBRT należy rozważyć w leczeniu bolesnych przerzutów do kości i jest wskazana w przypadku istotnych klinicznie zmian, które nie mają wskazań do zabiegu chirurgicznego lub przezskórnego, szczególnie jeśli są rozległe, postępujące lub mogą zagrażać sąsiednim strukturom w przypadku postępu choroby. (Grade 1 QOE ++) Zabieg chirurgiczny jest wskazany w przypadku przerzutów do kości narażonych na obciążenie ze złamaniem lub zbliżającym się złamaniem. Adjuwantowa EBRT jest wskazana w przypadku niekompletnej resekcji zmiany przerzutowej (Grade1 QOE++) Minimalnie inwazyjne leczenie przezskórne (osobno lub w skojarzeniu) należy rozważyć w leczeniu bolesnych przerzutów do kości i może to być alternatywą dla zabiegu chirurgicznego i EBRT w przypadku zmian bliskich złamaniu. (Grade1 QOE +) U chorych z izolowanymi lub ograniczonymi przerzutami do mózgu należy najpierw wziąć pod uwagę chirurgiczną resekcję lub stereotaktyczną radiochirurgię. EBRT całego mózgu jest wskazana w przypadku jawnych klinicznie przerzutów do mózgu. W przypadku przerzutów do wątroby w przebiegu RRT można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego (zmiany ograniczone do 1 lub 2 płatów), ablację (niewielka liczba zmian <30 mm) lub chemoembolizację (zmiany rozsiane); w innych przypadkach u pacjentów należy rozważyć leczenie ogólnoustrojowe (Grade1 QOE ++)
	European Society for Medical Oncology 2012 (Updated 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Po całkowitym usunięciu tarczycy należy wdrożyć leczenie tyroksyną w celu zachowania prawidłowego stężenia TSH w surowicy (IV, B).

Kraj / region	Organizacja, rok	Interwencje Rekomendowane
		<ul style="list-style-type: none"> W zaawansowanym stadium choroby, zarówno mono- jak i poli-chemioterapia nie wykazały znaczących korzyści klinicznych (wskaźnik odpowiedzi poniżej 20%), podczas gdy radioterapia jest często stosowana w leczeniu paliatywnym. Wandetanib został zatwierdzony przez FDA i EMA w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym/ przerzutowym rdzeniastym rakiem tarczycy oraz powinien być brany pod uwagę w leczeniu pacjentów z nieuleczalną chorobą. <u>Wandetanib należy rozważyć w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym RRT. U pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym dziedzicznym lub sporadycznym RRT wandetan b w porównaniu z placebo wiąże się ze statystycznie i klinicznie znaczącą poprawą w zakresie PFS.</u>
Wielka Brytania	British Thyroid Association 2014	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowane stosowanie paliatywnie radioterapii. EBRT może być skuteczną opcją w terapii paliatywnej przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu, bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki. Chemioterapia stosowana paliatywnie została w dużej mierze zastąpiona przez terapie celowane. Można jednak rozważyć u pacjentów z szybkim postępem choroby, chorobą objawową, opornością na ¹³¹I, lokalnie zaawansowaną lub przerzutową chorobą, jeśli terapie celowane są niedostępne lub okazały się nieskuteczne. Stosowanymi środkami są doksorubicyna i cisplatyna, ale trwałe odpowiedzi są rzadkie. <u>Wybór między wandetan b em a kabozantynibem powinien być oparty na profilach toksyczności i zarejestrowanych wskazaniach do stosowania. Wandetanib i kabozantynib w porównaniu do placebo wykazały przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Obecność lub brak mutacji RET nie wpływa znacząco na wskaźnik odpowiedzi na leczenie (4, D).</u> <u>Terapie celowane, wandetanib i kabozantyn b, stanowią metodę leczenia z wyboru u pacjentów z nieoperacyjnym, postępującym i objawowym RRT.</u> Radioterapia znajduje zastosowanie w ramach terapii paliatywnej w kontroli objawów choroby bez intencji wyleczenia. EBRT może być skuteczną opcją w terapii paliatywnej przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu, bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki. (4, D) Objawowe przerzuty odległe mogą odpowiedzieć na zabieg chirurgiczny, EBRT, termoablację i chemoembolizację (4, D) Pacjenci z przerzutami do kości mogą odnieść korzyść z zastosowania bifosfonianów lub denosumabu. (4, D) <p>Jakość/poziom dowodów: 3 – badania nie-analityczne tj. opisy przypadków lub serie przypadków 4 – opinia eksperta Poziom/stożek rekomendacji: D – dowód na poziomie 3 lub 4; albo ekstrapolacja dowodów z badań ocenionych jako 2+</p>
Hiszpania	Spanish Society of Endocrinology / Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors 2015	<ul style="list-style-type: none"> Obecnie brak jest wskazań do stosowania ERBT. Terapia ta może być zastosowana u pacjentów nieoperacyjnych lub u których utrzymuje się wysoki poziom kalcytonin po zabiegu operacyjnym. RRT jest nowotworem względnie opornym na radioterapię. RRT jest stosunkowo oporny na tradycyjną chemioterapię i dlatego nie należy jej traktować jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym RRT. <u>Wandetanib i kabozantyn b są zalecane w leczeniu agresywnego, zaawansowanego RRT.</u> W chorobie przerzutowej leczenie systemowe nie jest uzasadnione we wszystkich przypadkach. Jednakże w przypadku wyraźnego postępu choroby w ciągu ostatnich 12-14 miesięcy, dużej objętości zmian chorobowych i/lub objawów, należy rozpocząć systemowe leczenie.
	The Spanish Society of Medical Oncology 2014	<p><u>Wandetanib i kabozantynib są rekomendowane w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nieoperacyjnym RRT. W badaniu ZETA wykazano, że leczenie wandetan b em było w stanie znacząco PFS w porównaniu z placebo.</u></p>
USA	National Comprehensive Cancer Network 2018	<p><u>W przypadku nieoperacyjnego RRT objawowego lub w progresji wg kryteriów RECIST rekomenduje się: wandetanib lub kabozantyn b (Grade 1), najlepsze dostępne leczenie objawowe (Grade 2a).</u></p> <p>W przypadku nieoperacyjnego RRT objawowego lub w progresji wg kryteriów RECIST opcjonalnie rekomenduje się: uczestnictwo w badaniu klinicznym, należy rozważyć zastosowanie innych drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sorafenib, sunitinib, lenwatinib lub pazopanib), Natomiast chemioterapię opartą na dakarbazynie w przypadku nieskuteczności wandetanibu i kabozantynibu. (Grade 2a), można także rozważyć bifosfoniany lub denosumab w przypadku przerzutów do kości.</p> <p>1 – rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa 2a – rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa</p>
	American Thyroid Association 2015	<ul style="list-style-type: none"> <u>U pacjentów ze znaczną objętością zmiany nowotworowej oraz objawową lub postępującą chorobą przerzutową według RECIST zastosowanie inhibitorów celowanych, zarówno na kinazy tyrozynowe RET jak i VEGFR, powinno być rozważane jako terapia systemowa. Wandetanib lub kabozantynib może być stosowany jako terapia pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym progresywnym RRT (Grade A).</u> U wybranych chorych można rozważyć leczenie radiofarmaceutykami lub precelowaną radioimmunoterapię, najlepiej w ramach dobrze zaplanowanego badania klinicznego (Grade C)

Kraj / region	Organizacja, rok	Interwencje Rekomendowane
		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z przerzutowym RRT i zespołem Cushinga z powodu ektopowego wydzielania ACTH lub CRH są często wyraźnie osłabieni i powinni być leczeni pomimo złego rokowania. Dostępne opcje leczenia to ketokonazol, mifepriston, aminoglutetamid, metyrapon lub mitotan. W przypadkach opornych na leczenie adrenalectomia jest opcją. (Grade C) • Leczenie denosumabem lub bisfosfonianem jest zalecane u pacjentów z bolesnymi przerzutami do kości (Grade C) • Pacjenci z przerzutami do kości w przebiegu RRT, którzy mają złamania lub zbliżające się złamania, wymagają leczenia. Dostępne opcje to: zabieg chirurgiczny, termoablacja (radiofrekwencyjna lub krioterapia), wstrzyknięcie cementu i EBRT (Grade C) • Mono- lub polichemioterapia nie powinna być podawana jako leczenie I rzutu u pacjentów z przetrwałym lub nawracającym RRT, zważywszy na niski wskaźnik odpowiedzi i pojawienie się obiecujących nowych możliwości leczenia (Grade D) • Pacjenci z zaawansowanym RRT i biegunką powinni być leczeni preparatami hamującymi motorykę przewodu pokarmowego. Terapie alternatywne to analogi somatostatyny i terapie miejscowe, tj. chirurgia i chemoembolizacja. (Grade C) • Pacjenci z izolowanymi przerzutami do mózgu są kandydatami do chirurgicznej resekcji lub EBRT (w tym radioterapii stereotaktycznej). EBRT całego mózgu jest wskazany w przypadku licznych przerzutów w mózgu. (Grade C) • Pacjenci z przerzutami do kości z uciskiem na rdzeń kręgowy wymagają natychmiastowego leczenia terapią glukokortykoidową i chirurgicznej dekompresji. Jeśli zabieg chirurgiczny jest niewskazany - zastosować EBRT. (Grade C) • U pacjentów z przerzutami do płuc należy rozważyć resekcję chirurgiczną - u pacjentów z pojedynczymi przerzutami RFA - gdy przerzuty są ułożone obwodowo i są niewiekie, terapię ogólnoustrojową - u pacjentów z wieloma przerzutami z progresją choroby (Grade C) • U chorych z przerzutami do wątroby należy rozważyć resekcję chirurgiczną – przy dużych, wyizolowanych przerzutach, chemoembolizację (Grade C) • U pacjentów z przerzutami do skóry zmiany powinny być usuwane operacyjnie w przypadku mnogich zmian należy zastosować EBRT lub iniekcje etanolu (Grade C) <p>A – Silna rekomendacja. Zalecenie opiera się na silnych dowodach i może znacząco wpłynąć na wyniki zdrowotne. Dowody opierają się na dobrze zaprojektowanych i przygotowanych badaniach w reprezentatywnych populacjach</p>
	American College of Radiology 2014	<ul style="list-style-type: none"> • RRT jest trudny do leczenia. Chemioterapia cechuje się małą skutecznością. Doksorubicyna jest obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA lekiem stosowanym w terapii raka tarczycy cechującego się brakiem wychwytu jodu. • Radioterapię należy stosować w celu złagodzenia miejscowych objawów, w przypadku gdy terapia promieniotwórczym jodem nie ma zastosowania lub objawy wymagają uzyskania szybkiej ulgi. • Pacjentów z przerzutowym rakiem tarczycy należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych, w których bada się zastosowanie nowych terapii systemowych. • <u>Wandetanib i kabozantynib są jedynymi lekami zatwierdzonymi przez FDA do leczenia pacjentów z progresją lub objawowym RRT nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</u>
Kanada	Alberta Health Services 2012	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zaawansowanego, przerzutowego, nieoperacyjnego RRT można zastosować ablację (RFA, embolizację itd.) lub chemioterapię paliatywną albo terapię biologiczną np. <u>wandetanib</u>. • <u>U pacjentów z postępującym RRT wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo powoduje spowolnienie progresji objawowej lub anatomicznej, dlatego zaleca się wandetanib u pacjentów z objawowym lub postępującym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT.</u> • Wandetanib należy podawać doustnie w dawce 300 mg na dobę.

*Grade- Siła zalecenia; QoE- Jakość dowodów naukowych→ (Grade1- rekomendacja silnie zalecana; Grade2- Rekomendacja słabo zalecana) (QoE+ - Niska jakość dowodów naukowych QoE- średnia jakość dowodów naukowych QoE+++ - wysoka jakość dowodów naukowych)**Grade- Siła zalecenia; QoE- Jakość dowodów naukowych→ (Grade1- rekomendacja silnie zalecana; Grade2- Rekomendacja słabo zalecana) (QoE+ - Niska jakość dowodów naukowych QoE- średnia jakość dowodów naukowych QoE+++ - wysoka jakość dowodów naukowych)*** A-D- siła rekomendacji, 1-4 –jakość dowodów → (****Grade- Siła zalecenia; QoE- Jakość dowodów naukowych→ (Grade1- rekomendacja silnie zalecana; Grade2- Rekomendacja słabo zalecana) (QoE+ - Niska jakość dowodów naukowych QoE- średnia jakość dowodów naukowych QoE+++ - wysoka jakość dowodów naukowych)

Siła rekomendacji: 1 – Silna rekomendacja (pozytywna lub negatywna); dotycząca większości pacjentów; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) 2 – Słaba rekomendacja (pozytywna lub negatywna); efekt może różnić się w zależności od okoliczności; korzyści i ryzyko nie różnią się istotnie lub dotychczasowe dowody są niepewne. **Jakość dowodów:** +++ wysoka jakość dowodów: niskie ryzyko błędu; tj. badania RCT, spójne, które odnoszą się bezpośrednio do danego problemu; ++ umiarkowana jakość dowodów: badania z ograniczeniami metodologicznymi, wykazujące niespójność lub nieodnoszące się bezpośrednio do problemu + niska jakość dowodów: dowody oparte na opisach/seriach przypadków lub niesystematycznych obserwacjach klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Wszystkie odnalezione zalecenia i wytyczne kliniczne rekomendują inhibitory kinaz tyrozynowych (wandetanib i/lub kabozantynib) w terapii pacjentów z progresją choroby lub objawowym, nieoperacyjnym RRT. Trzy najnowsze wytyczne (ESMO 2018, NCCN 2018 oraz PTEndo/PGN 2018) wymieniają wandetanib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji.

Wytyczne europejskie ETA określają inhibitory kinaz tyrozynowych, jako najbardziej efektywną z możliwych do zastosowania terapii, natomiast wytyczne brytyjskie BTA podkreślają, że stanowią one metodę leczenia z wyboru u tych pacjentów. Oba produkty lecznicze, wandetanib oraz kabozantynib wykazały istotną przewagę w porównaniu do placebo w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Większość odnalezionych wytycznych wskazuje, że chemioterapia cechuje się niską skutecznością i nie powinna być rozpatrywana w omawianym wskazaniu jako terapia pierwszego rzutu. Wytyczne amerykańskie NCCN wskazują, że w przypadku nieskuteczności wandetanibu lub kabozantynibu można rozpatrywać chemioterapię opartą na dakarbazynie lub leczenie w ramach badań klinicznych oceniających inne inhibitory kinaz, z kolei wytyczne ACR wskazują, że doksorubicyna jest obecnie jedynym zatwierdzonym przez FDA lekiem stosowanym w terapii raka tarczycy cechującego się niezdolnością do wychwytywania ¹³¹I. Wytyczne nadmieniają, że radioterapia (EBRT) jest stosowana w terapii paliatywnej w leczeniu miejscowym przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu lub bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki (BTA, ETA, ATA, ACR, NCCN).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów. Otrzymano trzy odpowiedzi od ekspertów klinicznych (jeden z ekspertów nie został dopuszczony do procesu oceny leku ze względu na zadeklarowany konflikt interesów) oraz jedno stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Anelli Syrenicz Prezes Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego					
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Poprawa w zakresie przeżycia bez progresji (progression free survival, PFS) w porównaniu z placebo, odsetek obiektywnych odpowiedzi (overall objective response rate, ORR) i odsetek kontroli choroby (disease control rate DCR)	Czas wolny od progresji					
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne: Obecnie w Polsce brak jest innych dostępnych form aktywnego leczenia rozlanej postaci raka rdzeniastego tarczycy (MTC) finansowanych ze środków publicznych. Zarejestrowanymi lekami do leczenia chorych z postępującym i objawowym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym MTC to wandetanib (produkt Caprelsa) i kabozantynib (produkt Cometriq). Wszystkie inne terapie stosowane w/w wskazaniu mają charakter paliatywny. Teleradioterapia nie jest metoda opcjonalną, a stosuje się ją do leczenia paliatywnego.	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii				
		Leczenie chirurgiczne	100%	Jest refundowane	X	X	Prawie 100% > wyleczeń we wczesnych stadiach
		Radioterapia	ok. 5%	Jest refundowana			Efektywność niewielka
		Analogi somatostatyn	ok. 1%	ok. 3-5%			Efektywność niewielka
		Inhibitory kinazy tyrozynowej	ok. 1%	ok. 5-10%			Wydłużenie czasu wolnego od progresji
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie w Polsce brak jest innych dostępnych form aktywnego leczenia rozlanej postaci raka rdzeniastego tarczycy finansowanych ze środków publicznych, nie są refundowane. Zarejestrowanymi lekami do leczenia chorych z postępującym i objawowym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy to wandetanib (produkt Caprelsa) i kabozantynib (produkt Cometriq). Wszystkie inne terapie stosowane w/w wskazaniu mają charakter paliatywny. Teleradioterapia nie jest metoda opcjonalną, a zaleca się do leczenia paliatywnego.	Jedyną skuteczną metodą leczenia raka rdzeniastego tarczycy jest leczenie chirurgiczne - całkowita strumektomia + węzły chłonne. Jest to metoda skuteczna w przypadkach raka rdzeniastego wykrytego wcześniej oraz jako leczenie profilaktyczne u członków rodziny przy dodatnim onkogenie RET. W przypadkach z uogólnionym rozsiewem lub nieoperacyjnych zmian zaawansowanych o agresywnym przebiegu nie ma obecnie skutecznej metody leczenia objętej refundacją					

Ekspert	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. AnHELLI Syrenicz Prezes Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja leczenia wandetanibem w/w wskazaniu w postaci programu lekowego. Wandetanib jest pierwszym lekiem z grupy selektywnych inhibitorów kinaz, którego działanie w leczeniu MTC zostało udowodnione. Stało się podstawą rejestracji tego leku w leczeniu chorych z MTC przez FDA w kwietniu 2011 roku, zaś rejestracja europejska została przeprowadzona w marcu 2011 r. Potwierdzają to wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych (European Thyroid Association, American Thyroid Association) jak również wytyczne polskie.	Refundacja inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu zaawansowanych nieoperacyjnych raków rdzeniastych tarczycy oraz w przypadkach uogólnionego rozsiewu.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	W chwili obecnej nie widzę potencjalnych problemów. Można będzie je ocenić, gdy program zacznie funkcjonować.	Inhibitory kinazy tyrozynowej stosowane u chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy mogą być przyczyną szeregu objawów ubocznych, stąd też leczenie to musi być prowadzone w jednostkach referencyjnych, a także podlegać ścisłemu monitorowaniu
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Na tak sformułowane zapytanie, trudno udzielić odpowiedzi, lek proponowany do refundacji w ramach programu lekowego oprócz skuteczności w raku tarczycy, charakteryzuje się dość dużą toksycznością i objawami ubocznymi, które z całą pewnością nie ograniczają ilości możliwych nadużyć.	Jeżeli będzie to leczenie prowadzone w jednostkach referencyjnych (akademickie centra endokrynologiczne) nie widzę możliwości nadużyć lub niewłaściwego stosowania, szczególnie jeśli leczenie to będzie w ramach programu lekowego.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z rozsiałym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją genu RET; oprócz ww. pacjentów raczej nie, choć zupełnie teoretycznie mogłyby to być inne choroby o podobnym uwarunkowaniu genetycznym (choroba Hirschsprung, choroba Marfana)	Doniesienia literaturowe wskazują (choć dane są skąpe), że najbardziej mogą skorzystać chorzy z mutacjami onkogenu RET
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	U chorych u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, lek może być mniej skuteczny. Nie należy zapominać, że niedawno udowodniono obecność raka rdzeniastego o innym podłożu genetycznym – mutacja onkogenu RAS.	Mniej podatni na leczenie są chorzy bez mutacji onkogenu RET, choć również w tej grupie około 30% chorych może korzystnie odpowiedzieć na leczenie
Proszę wskazać, czy obecność mutacji w genie RET jest zasadnym kryterium kwalifikacji do leczenia wandetanibem?	Obecność mutacji RET nie powinna stanowić warunku kwalifikacji do leczenia preparatem wandetanib, gdyż w obu grupach pacjentów - z mutacją i bez - uzyskano efekt terapeutyczny. Uważam, że w związku z obserwowaną mniejszą skutecznością leczenia chorych z guzem bez mutacji RET w stosunku do chorych z potwierdzoną mutacją, wskazane jest określenie statusu mutacji. Powinno to jednak być tylko podstawą do wiarygodnej informacji dla chorych o przewidywanej skuteczności terapii i stosunku korzyści do ryzyka podejmowanego leczenia.	Tak, ale część chorych bez mutacji może korzystnie odpowiedzieć na leczenie
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza,	U większości pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC) przebieg choroby cechuje się dużą agresywnością i dużą częścią zgonów spowodowanych nowotworami tarczycy dotyczy chorych z MTC. W wyniku progresji tego raka	leczenie to przedłuża czas wolny od progresji u chorych z zaawansowanym i w stadium rozsiewu rakiem rdzeniastym tarczycy nie ma obecnie innej metody leczenia u tych chorych

Ekspert	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. AnHELLI Syrenicz Prezes Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego
wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	dochodzi do powstania nieoperacyjnych przerzutów, co dotychczas wiązało się zakończeniem prowadzenia aktywnej terapii przeciwnowotworowej. W chwili obecnej przeżycia 10-letnie w MTC z przerzutami do wątroby dotyczą około 20%. Skuteczność preparatu wandetanib u chorych z zaawansowanym miejscowo i rozsiałym rakiem rdzeniastym tarczycy względem placebo została potwierdzona w badaniu randomizowanym III fazy (Wells SA Jr 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. Korzyści z leczenia wandetanibem przewyższają ryzyko związane z terapią, zwłaszcza, że objawy uboczne pojawiające się w czasie leczenia nie stanowią zagrożenia życia pod warunkiem prowadzenia monitorowanej terapii.	
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-	-
Inne uwagi	-	Jeszcze raz należy podkreślić, że nie ma obecnie skutecznej metody leczenia chorych z rakiem rdzeniastym zaawansowanym i przy obecności odległych przerzutów. Liczba chorych, którzy mogą być zakwalifikowani do tego typu leczenia nie będzie duża, stąd obciążenie kosztowe nie będzie zbyt duże. Leczenie to jest dostępne w wielu krajach Unii Europejskiej.

Tabela 14. Stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie refundacji leku Caprelsa (wandetanib)

Stanowisko Pani Krystyny Wechmann, Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych	
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Rak rdzeniasty tarczycy rozwija się bardzo często nie dając widocznych objawów, najczęściej pierwszym objawem, z którym chorzy zgłaszają się do lekarza jest wyczuwalny pojedynczy, bezbolesny guz na szyi. Dodatkowo pacjenci wskazują inne objawy: bolesność tarczycy przy dotyku, trudności w polykaniu, chrypkę, biegunki, powiększenie węzłów chłonnych. Jest on rzadkim nowotworem, rocznie w Polsce rozpoznawany jest u około 100 pacjentów, dotyka młode osoby między 20. a 40. rokiem życia. Niemal u połowy pacjentów choroba rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym, kiedy doszło już do przerzutów do kości lub innych organów.</p> <p>U chorych, u których doszło do uogólnienia procesu nowotworowego i rozwoju przerzutów do wątroby, dochodzi do ciężkiej biegunki oraz silnych dolegliwości bólowych w jamie brzusznej. Pojawiają się objawy, takie jak biegunka, napady zacierwienia, spadek masy ciała, bóle kości. <u>Pacjenci skarżą się przede wszystkim na znaczący spadek wagi, duże trudności z polykaniem i jedzeniem, brak sił, co powoduje rezygnację z aktywności zawodowej i osobistej oraz wykluczenie społeczne.</u> A trzeba zaznaczyć, że są to osoby najczęściej w wieku produkcyjnym, młode, zakładające lub posiadające swoją rodzinę, dzieci. Gdzie obecnie w stadium zaawansowanym, po operacji, stosuje się głównie leczenie objawowe i paliatywne. Rokowanie jest zatem bardzo niekorzystne.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>Rak rdzeniasty tarczycy jest oporny na leczenie radiojodem, który jest skuteczny w przypadku innych typów nowotworów tarczycy. Bardzo ważne jest szybkie wykonanie diagnostyki i rozpoczęcie leczenia, czas ma znaczący wpływ na rokowanie pacjentów. W Polsce oprócz całkowitego usunięcia tarczycy i okolicznych węzłów chłonnych, w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym, nie ma dostępnych skutecznych opcji leczenia. Klinicyści stosują receptorową terapię izotopową, która jednak nie poprawia stanu chorych. Do tej pory pacjenci otrzymywali nowe terapie w ramach badań klinicznych.</p> <p>Obecnie w refundacji nie jest dostępny żaden z nowoczesnych leków - inhibitorów kinazy tyrozynowej, które pozwalają na skuteczne leczenie raka rdzeniastego tarczycy. <u>Nieznaczna liczba pacjentów leczona jest wandetanibem w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Ze względu jednak na znaczną liczbę formalności konieczną do kwalifikacji pacjenta do leczenia, przeważająca większość pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy pozbawionych jest możliwości skutecznego leczenia. Choroba ta w przypadku braku lub niewłaściwego leczenia charakteryzuje się bardzo szybką progresją prowadzącą do zgonu.</u></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację	<u>We wszystkich odnalezionych rekomendacjach i zaleceniach klinicznych polskich i zagranicznych rekomenduje się inhibitory kinazy tyrozynowej w terapii pacjentów z progresją choroby lub objawowym</u>

Stanowisko Pani Krystyny Wechmann, Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych	
pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p><u>nieoperacyjnym RRT. Dwa leki z tej grupy zostały zarejestrowane w ocenianym wskazaniu: wandetanib oraz kabozantynib.</u></p> <p>Wytyczne europejskie European Thyroid Association (ETA) określają inhibitory kinaz tyrozynowych jako najbardziej skuteczną z możliwych do zastosowania terapii, natomiast wytyczne brytyjskie British Thyroid Association (BTA) podkreślają, że leki te stanowią najbardziej wiarygodną, najodpowiedniejszą metodę leczenia u pacjentów w ocenianym wskazaniu. Potwierdzają to również polskie wytyczne opracowane przez Polską Grupę ds. Nowotworów Endokrynnych rekomendują terapię z zastosowaniem leków celowanych molekularnie (inhibitorów kinaz tyrozynowych) u chorych z zaawansowaną miejscowo lub rozsianą chorobą spełniającą kryteria progresji. Według wskazanych wytycznych: chemioterapia cechuje się niską skutecznością i nie jest wskazana jako terapia pierwszego rzutu. Radioterapia jest stosowana w terapii paliatywnej w leczeniu miejscowym przerzutów do kości, ucisku na rdzeń kręgowy, krwawień, przerzutów do mózgu lub bolesnych guzów opornych na radiofarmaceutyki.</p> <p>Eksperci wskazują, iż w Polsce około 50 pacjentów w skali roku wymaga zastosowania terapii dla zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy. To niewielka grupa pacjentów, zatem jej leczenie nie byłoby znaczącym obciążeniem dla budżetu. Badania kliniczne potwierdzają, że przy zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej, wydłuża się u pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy czas wolny od progresji choroby. <u>Rak rdzeniasty w przypadku braku lub niewłaściwego leczenia charakteryzuje się bardzo szybką progresją prowadzącą do zgonu. Skuteczna terapia znacząco przedłuża przeżycie pacjenta, nawet przy wykryciu w zaawansowanym stadium z przerzutami, niemal połowa pacjentów przeżywa ponad 10 lat.</u></p>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<p><u>Refundacja skutecznych terapii w raku tarczycy jest oczekiwana przez wielu pacjentów jako jedyna szansa, na przedłużenie życia oraz utrzymanie pełnego funkcjonowania w życiu zawodowym i osobistym.</u></p> <p>Polscy pacjenci chcą mieć szansę na dłuższe życie, świadomość, że istnieją skuteczne terapie, ale nie są dostępne w naszym kraju, powoduje znaczące obciążenie psychiczne, depresję, nawet myśli samobójcze. Ze względu na szybką progresję choroby, obecnie pacjenci mają trudności ze zbieraniem środków na zakup leków (po cenach rynkowych), często odchodzą zanim rozpoczną terapię.</p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p><u>Do tej pory w ramach RDTL leczeniem objęci zostali zarówno pacjenci RET dodatni jak i RET negatywni - nie posiadający mutacji. Klinicyści wskazują, iż obie te grupy pacjentów odnoszą korzyść terapeutyczną, dlatego zwracamy się o rozważenie refundacji terapii dla chorych niezależnie od występowania mutacji RET.</u> Przykładem pacjentki, która jest RET negatywna, jest Pani Joanna Charchuta (lat 38), która walczy z rakiem rdzeniastym od 2012 roku, ze Stowarzyszenia Łąka Motyli, która jak mówi zyskała drugie życie, zachowała aktywność i pomaga innym.</p> <p>Ze względu, iż jest to nowotwór rzadki, dobrze aby program lekowy był dostępny w wyspecjalizowanych ośrodkach, które mają doświadczenie w leczeniu raka tarczycy, i będą w stanie odpowiednio zarządzić także działaniami niepożądanymi nowych terapii. Bardzo często zdarza się bowiem, że pacjenci wypadają z programów lekowych, gdyż nie są skutecznie leczeni objawowo.</p>
Inne uwagi.	Moim zdaniem, jako szefowej Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych, terapia z zastosowaniem wandetanibu, powinna być objęta refundacją w ramach programu lekowego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.08.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2018 obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie w Polsce w terapii raka tarczycy (rozpoznanie C.73 zgodnie z klasyfikacją ICD-10) finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) następujące leki: karboplatyna (carboplatinum), cisplatyna (cisplatinum), cyklofosfamid (cyklophosphamidum), dakarbazyna (dacarbazinum), doksorubicyna (doxorubicinum), etopozyd (etoposidum), ifosfamid (ifosfamidum), winblastyna (vinblastinum), winkrystyna (vincristinum) oraz winorelbina (vinorelbinum). Jednakże brak jest udokumentowanych naukowo wskazań do ich stosowania w raku rdzeniastym tarczycy.

Wandetanib (Caprelsa®) oraz kabozantynib (Cometriq®) to jedyne leki zarejestrowane i dopuszczone do stosowania w ocenianym wskazaniu, jednak żaden z tych produktów leczniczych nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, z wyjątkiem wandetanibu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brak leczenia - najlepsze leczenie wspomagające jest obecnie tzw. istniejącą praktyką.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>• brak leczenia (placebo)</p> <p>Jako dodatkowy komparator Wnioskodawca wybrał:</p> <p>• kabozantynib (Cometriq) w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego)</p>	<p>„Wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®) jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy [15]. Jediną aktywną technologią opcjonalną dla produktu Caprelsa® jest obecnie kabozantyn b (produkt leczniczy Cometriq®), który wskazany jest w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy [17].</p> <p>Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden inhibitor kinaz tyrozynowych. Brak programu lekowego ukierunkowanego na leczenie pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Wandetanib (Caprelsa®) oraz kabozantynib (Cometriq®) to jedyne leki zarejestrowane i dopuszczone do stosowania w ocenianym wskazaniu, jednak żaden z tych produktów leczniczych nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, z wyjątkiem wandetanibu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brak leczenia (placebo) jest dlatego obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) w Polsce i będzie stanowił komparator dla produktu leczniczego Caprelsa® w analizach HTA. Kabozantynib nie odzwierciedla praktyki klinicznej finansowanej ze środków publicznych w Polsce, jednak został wybrany jako dodatkowy komparator w analizach HTA ze względu na to, że jest jedyną aktywną technologią opcjonalną dla wandetan bu.”</p>	<p>Wybór komparatora uznano za zasadny.</p> <p>Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w Polsce, brak jest innych refundowanych technologii medycznych. Obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W świetle rekomendacji klinicznych kabozantynib jest technologią medyczną, która jest obecnie zalecana.</p> <p>Komparator przyjęty dla AKL, AE i BIA jest spójny.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 13 w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") brak jest refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową dla produktu leczniczego Caprelsa® stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z obecną mutacją w genie RET. Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Caprelsa.	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL). Wyszukiwanie przeprowadzono wyłącznie dla pacjentów dorosłych. Populacja pediatryczna nie została uwzględniona w kryteriach włączenia do przeglądu Wnioskodawcy.
Interwencja	Ocenianą interwencją jest wandetan b (Caprelsa) stosowany w dawce 300 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa)	-	Zgodnie z UPL oraz ChPL Caprelsa.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia (placebo), będący obecnie tzw. istniejącą praktyką w analizowanej populacji, • kabozantynib - produkt leczniczy Cometriq, stosowany w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq), będący w chwili obecnej jedyną aktywną technologią opcjonalną dla wandetanibu 	-	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • obiektywna odpowiedź na leczenie, • biochemiczna odpowiedź na leczenie, • kontrola choroby, • długość trwania odpowiedzi na leczenie, • nasilenie bólu, • jakość życia związana ze zdrowiem, • zdarzenia niepożądane oraz działania niepożądane, w tym ciężkie i poważne przypadki, • utrata z badania, • przerwanie terapii, • a także inne istotne klinicznie punkty końcowe, które zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. 	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne dla wandetanibu oraz kabozantynibu (niezależnie od zastosowanego komparatora / grupy kontrolnej), • badania nierandomizowane (zarówno eksperymentalne, jak również obserwacyjne, w tym rejestry i serie przypadków) oceniające efektywność wandetan bu, • raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy. 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Jako datę wyszukiwania podano 12 marca 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz wnioskowanej populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 7 sierpnia 2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją (badanie ZETA), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu względem placebo w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Uwzględniono również dodatkowe dane i wyniki dostępne w rejestrach badań klinicznych, Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa oraz w raporcie NICE z 2017 roku, a także wyniki analizy [redacted], która została dopiero złożona do publikacji (dane nieopublikowane).

Ponadto odnaleziono 2 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną wandetanibu (Chougnet 2015 i Werner 2015) oraz 2 badania eksperymentalne dotyczące profilu bezpieczeństwa (Bastholt 2016) oraz skuteczności i bezpieczeństwa (Wells 2010) wandetanibu. W analizie uwzględniono także wyniki badania randomizowanego porównującego [redacted]

Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z randomizowanego badania klinicznego (badanie EXAM), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kabozantynibu (Cometriq®) względem placebo u pacjentów z RRT. Opis i wyniki badania EXAM znajdują się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.2- Charakterystyka badania EXAM dla porównania kabozantynib vs placebo oraz w rozdziale 9-Porównanie bezpośrednie kabozantynibu vs placebo.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie ZETA (Wells 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Randomizacja w stosunku 2:1 (pacjenci przydzieleni do grup w okresie XII.2006-XI.2007) / brak opisu metody randomizacji / brak informacji o stratyfikacji Podwójne zaślepienie próby (brak opisu szczegółowego metody) Międzynarodowe (23 kraje), wielośrodkowe (63 ośrodki) Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Azja, Australia VAN i PLC podawane do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku stwierdzenia progresji choroby pacjenci przechodzili do fazy otwartej badania (faza <i>open-label</i>), w której wszystkim pacjentom proponowano VAN do momentu spełniania jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. Dla punktu odcięcia w dniu 31.07.2009 r. mediana okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) wynosiła 24 miesiące (u 37% pacjentów doszło do progresji choroby; 15% pacjentów zmarło) i 139 pacjentów kontynuowało fazę zaślepioną (111 – VAN; 28 – PLC) Kończącą analizę dla OS zaplanowano, gdy zostanie osiągnięty 50% wskaźnik zgonów. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli (wiek >18 lat) zmiana mierzalna (obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany) (konieczne potwierdzenie histopatologiczne, z wyj. osób z postacią dziedziczną i potwierdzoną mutacją RET) nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub rozsiały/przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy postać dziedziczna lub sporadyczna raka stan sprawności wg WHO: 0-2 stężenie kalcytoniny ≥ 500 pg/ml <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> znaczące dysfunkcje układu sercowego, hematopoetycznego, wątroby lub nerek chemioterapia i/lub radioterapia w okresie 4 tyg. przed randomizacją (z wyj. radioterapii paliatywnej) duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed randomizacją przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego, chyba że leczone co najmniej na 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki leku badanego i stabilne bez leczenia sterydami przez 10 dni wcześniejsze leczenie wandetanibem. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa VAN: 231 Grupa PLC: 100</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby, biochemiczne wskaźniki odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do nasilenia bólu, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Opisy pozostałych badań nie zostały przedstawione ze względu na niższą jakość metodologiczną. Badania te zostały opisane w rozdziale 11. „Charakterystyka i wyniki pozostałych badań pierwotnych” AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Tabela 18. Ocena badania ZETA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
Błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników	<p>Niejasne</p> <p>Pacjenci zrekrutowani do badania byli losowo przydzielani (zrandomizowani) w stosunku 2:1 do grupy wandetanibu oraz placebo.</p> <p>W dostępnym protokole badania (dostęp przez bazę ClinicalTrials.gov) oraz dostępnych publikacjach brak szczegółowych danych dotyczących metody randomizacji. W ramach analizy NICE dotarła do dokumentu, w którym randomizację opisano następująco:</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>“The biostatistics group within AstraZeneca was responsible for generating the randomization scheme. The randomization scheme was produced by a computer software program that incorporated a standard procedure for generating random numbers. The specific methods used to assign subjects to treatment groups are described in Section 5.2.1 of the Clinical Study Protocol” (grupa biostatystyczna firmy AstraZeneca była odpowiedzialna za wygenerowanie schematu randomizacji. Schemat randomizacji został opracowany przez program komputerowy, który zawierał standardową procedurę generowania liczb losowych. Konkretne metody stosowane do przypisania pacjentów do grup terapeutycznych opisano w punkcie 5.2.1 Protokołu badania klinicznego).</p> <p>Na tej podstawie ocenia się, że najprawdopodobniej niezależna randomizacja nie została przeprowadzona.</p>
Błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Umiarkowane do wysokiego</p> <p>Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie, jednak brak opisu metody podwójnego zaślepienia.</p> <p>W opublikowanym protokole badania pojawia się jedynie sformułowanie “placebo to match vandetanib” (placebo odpowiadające wandetanibowi). Wiele analizowanych w badaniu punktów końcowych (np. OS, AE) mogło zostać zakłóconych poprzez włączenie wyników z fazy badania open-label.</p> <p>Badacz miał możliwość przeniesienia każdego pacjenta w fazę otwartą badania niezależnie czy wystąpiła czy nie wystąpiła progresja choroby.</p> <p>Po progresji choroby pacjenci przerywali leczenie w ramach fazy badania przebiegającej z zaślepieniem, a następnie byli „odsłepiani” i uzyskali możliwość rozpoczęcia leczenia w fazie otwartej badania wandetanibem w dawce 300 mg (lub zmniejszoną dawkę leku w razie potrzeby) lub byli jedynie obserwowani w celu uzyskania wyników dotyczących przeżycia. Po zatwierdzeniu poprawki nr 6 do protokołu (dokonanej w wyniku analizy danych, a nie przed tą analizą), badacze mieli możliwość „odsłepienia” każdej z osób pozostających w fazie badania z randomizacją, niezależnie od tego, czy wystąpiła progresja choroby czy też nie.</p>
Błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Umiarkowane</p> <p>Odpowiedź na leczenie była oceniana przez badacza za pomocą Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.0 (RECIST). Odpowiedzi na leczenie były potwierdzane oddzielnie przez centralny zespół badawczy i przeprowadzane w odstępie co najmniej 4 tygodni. Ocena dokonywana przez centralny zespół badawczy była uwzględniana w głównej analizie wyników.</p> <p>Dostępne dokumenty nie wskazują, czy zatwierdzający wyniki niezależny centralny zespół badawczy był zaślepiony. W analizie NICE dotarto do dokumentu, w którym stwierdzono “based on an independent, blinded central review” (w oparciu o ocenę niezależnego, zaślepionego centralnego zespołu badawczego). Ta informacja nie została przedstawiona w publikacjach, protokołach badania ani dostępnych CSR'ach.</p> <p>W dostępnym CSR wskazano, że wykorzystane w badaniu kryteria RECIST zostały zmodyfikowane. Modyfikacja ta została opisana w nieopublikowanym CSR. Modyfikacja opierała się na „particular radiographic characteristics, hypodense lesions, and calcified lesions” - szczególnej charakterystyce radiograficznej, zmianach hipodensyjnych i zwapnień.</p> <p>Wiele punktów końcowych mogło zostać potencjalnie zakłóconych przez uwzględnienie w analizie danych po przejściu do fazy otwartej badania (np. OS, ORR, AE).</p>
Błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Stosunkowo dużo pacjentów przerwało leczenie przed zakończeniem badania. W analizie przyjęto, że wystąpiła progresja choroby na dzień odcięcia.</p> <p>Analizy dla PFS i OS przeprowadzono za pomocą testu log-rank w populacji ITT. U pacjentów, u których nie wystąpiła progresja lub zmarli w okresie analizy, obserwacja była przerywana (punkt odcięcia) w momencie przeprowadzenia dla nich ostatniej oceny według skali RECIST. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła progresja zgodnie z oceną dokonywaną centralnie, gdy pacjent zaczął otrzymywać leczenie w fazie otwartej badania, oceny w fazie otwartej zostały włączone do obliczeń dla tych punktów końcowych.</p>
Błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Umiarkowane</p> <p>Wszystkie punkty końcowe wymienione w protokole zostały przedstawione w publikacji lub w CSR, z wyjątkiem wyników w skali FACT-G oceniającej jakość życia, który to punkt końcowy nie był wymieniony w protokołach badania i został przedstawiony w nieopublikowanym CSR (brak danych liczbowych, jedynie podsumowanie). Czas do nasilenia objawów bólu został wymieniony w protokole, ale wyniki pojawiają się tylko w publikowanych i nieopublikowanych CSR'ach.</p>
Inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Umiarkowane</p> <p>Wiele zadeklarowanych konfliktów interesów wśród autorów.</p> <p>Główny badacz we współpracy ze sponsorem badania, AstraZeneca, zaprojektował badanie kliniczne. Sponsor udzielił finansowania i wsparcia organizacyjnego, zebrał i zarządzał danymi oraz przeprowadził analizę statystyczną.</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
	Czas podwojenia stężenia kalcytoniny i antygenu rakowo-śródowego uznano za czynnik zakłócający.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Odnaleziono jedno RCT dla wandetanibu oraz jedno RCT dla kabozantynibu, w których leki porównywano z placebo. Wiarygodność odnalezionych badań RCT należy uznać za umiarkowaną. W obu badaniach nie przedstawiono informacji o sposobie randomizacji i zaślepienia próby. W badaniu ZETA ryzyko błędu było umiarkowane lub wysokie dla większości z ocenianych punktów końcowych ze względu na projekt badania, który zakładał fazę otwartą, podczas której pacjenci leczeni wcześniej placebo mogli rozpocząć terapię wandetanibem, co jak wyżej wskazano było podyktowane względami etycznymi.
- W niniejszej analizie wykorzystano dane nieopublikowane do tej pory (wyniki badania ZETA pochodzące z publikacji przygotowanych do złożenia do czasopism naukowych). Należy jednak wskazać, że są one zgodne z dotychczas opublikowanymi pracami i stanowią ich uzupełnienie.
- W analizie wykorzystano również wyniki nieopublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji naukowej, ale dostępne i niezaciemnione w raporcie NICE, do których autorzy tej pracy uzyskali dostęp od producentów leków w ramach prac nad raportem. Korzystano także z wyników dostępnych w ChPL obu leków oraz danych dostępnych w rejestrach badań klinicznych. Ograniczenie to również nie jest istotne dla całościowej oceny technologii.
- Analizę skuteczności i bezpieczeństwa obu porównywanych leków oparto w głównej mierze na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (ZETA oraz EXAM), w których komparatorem było placebo. Populacja w obu badaniach była zbliżona i liczyła około 330 pacjentów. Z uwagi na fakt, że RRT jest chorobą rzadko występującą, liczebność populacji we włączonych do analizy badaniach należy uznać za wystarczającą i badania te stały się podstawą dla rejestracji obu leków w ocenianym wskazaniu..”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wobec braku bezpośrednich dowodów porównujących wandetanib i kabozantynib przeprowadzono porównanie pośrednie. Analiza ta sugeruje, że wpływ obu leków na PFS jest zasadniczo podobny, jednakże ze względu na brak porównania head to head przedstawione wyniki powinny być interpretowane ostrożnie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Brak badań klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednio efektywności wandetanibu względem kabozantynibu. Wobec tego koniecznym było przeprowadzenie w ramach niniejszej analizy porównania pośredniego obu leków poprzez wspólną grupę referencyjną (placebo). Porównanie takie samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowo badania wykorzystane do porównania pośredniego różniły się między sobą głównie w zakresie charakterystyki włączonej populacji, jak też w samym protokole badawczym. W pracy ZETA populacja włączona do badania była mniej obciążona niż w badaniu EXAM, w którym włączano wyłącznie pacjentów z potwierdzoną progresją choroby. Dodatkowo w badaniu ZETA, w przeciwieństwie do pracy EXAM, możliwe było przejście z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie wandetanibem. Było to podyktowane względami etycznymi oraz dobrem pacjentów, umożliwiając im skorzystanie z aktywnej terapii wandetanibem. W sytuacji braku innych metod terapeutycznych u pacjentów w ocenianym stadium choroby takie postępowanie jest ze wszech miar uzasadnione. Uniemożliwiło to jednak przeprowadzenie porównania pośredniego wandetanibu względem kabozantynibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Różnice te częściowo udało się wyeliminować dla analizy PFS z uwagi na dostępność wyników dla odpowiednich subpopulacji pacjentów oraz dostępność wyników z wykluczeniem danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA. Należy zaznaczyć, że otrzymane w ramach porównania pośredniego wyniki są w zasadzie takie same jak wyniki porównania pośredniego obydwu inhibitorów kinazy tyrozynowej zaprezentowane w raporcie NICE z 2017 roku. Co również istotne, porównanie wandetanibu z kabozantynibem zostało przeprowadzone jako dodatkowe, ponieważ podstawowym komparatorem dla wandetanibu jest brak leczenia, stanowiący obecnie, ze względu na brak finansowania ze środków publicznych innych aktywnych terapii w ocenianym wskazaniu, istniejącą praktykę kliniczną w Polsce.
- Część wyników dotyczących analizy w podgrupach, z uwagi na brak odpowiednich danych liczbowych, została uzyskana z wykresów. Stąd wyniki mogą nieznacznie różnić się od danych oryginalnych.

Dane te nie były jednak wykorzystane do kolejnych obliczeń (np. w porównaniu pośrednim), a kierunek wyniku (przewaga na korzyść grupy badanej lub grupy kontrolnej) został zachowany i jest łatwy do interpretacji, zatem ograniczenie to nie jest istotne dla całościowej oceny technologii.

- W części obliczeń dla parametrów względnych i bezwzględnych korzystano z korekty pól zerowych, polegającej na dodaniu do „pola zerowego” oraz liczebności grupy wartości 0,5, zarówno w grupie interwencji, jak również komparatora. Trzeba mieć to na uwadze przy interpretacji uzyskanych wyników (m.in. duże rozrzuty przedziału ufności dla RR/RB), jednak należy zaznaczyć, że nie wpływa to w żadnym przypadku na kierunek wnioskowania.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zastosowanie wandetanibu nie wiązało się z uzyskaniem istotnych korzyści dla OS w porównaniu z placebo, jednakże mogło to być spowodowane projektem badania – II faza typu open-label.
- Zastosowanie wandetanibu powodowało częste AE.
- Brak opublikowanych wyników dotyczących jakości życia. Podsumowanie oceny jakości życia przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE. Autorzy tego raportu wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych terapii na jakość życia pacjentów. W przypadku wandetanibu do oceny jakości życia wykorzystano skalę FACT-G, natomiast w badaniu dotyczącym kabozantynibu posłużono się skalą MDASI Thyroid Module, oceniającą nasilenie objawów choroby takich jak ból, zmęczenie, nudności, biegunka oraz nastroj.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie wandetanibu vs placebo [Badania ZETA (Wells 2012)]

Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję (ocena centralna przez niezależnych badaczy) było pierwszorzędnym punktem końcowym badania ZETA. PFS zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji w okresie do 3 miesięcy od ostatniej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST była przeprowadzana co 12 tygodni i potwierdzana centralnie przez niezależnych badaczy w okresie do 4 tygodni od pierwotnej oceny. Dane pacjentów, u których progresja nie wystąpiła lub nie żyli w chwili przeprowadzania analizy, były cenzorowane na dzień ostatniej oceny przeprowadzonej według kryteriów RECIST. Analizę PFS przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 24 miesięcy, przy dacie odcięcia danych na dzień 31 lipca 2009 roku. Wyniki analizy dla PFS przedstawiono zarówno dla populacji ITT (wszyscy pacjenci przydzieleni losowo do grup), jak również populacji PP, w której nie uwzględniono danych pacjentów, w przypadku których doszło do naruszenia protokołu badania. Wyniki analizy zaprezentowano dla całego okresu badania (obejmującego fazę randomizowaną oraz otwartą badania), jak również wyłącznie dla randomizowanej fazy badania. Wyniki głównej analizy oparto na modelu log-rank. Autorzy przedstawili ponadto wyniki dla PFS uzyskane z zastosowaniem modelu Cox'a, który uwzględniał wpływ na wynik leczenia czynników związanych z charakterystyką porównywanych grup, takich jak status mutacji RET, postać kliniczną RRT (dziedziczna, sporadyczna), czy też odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Przeprowadzono również analizę opartą na modelu Whitehead'a, który uwzględniał częstość przeprowadzania ocen w porównywanych grupach. Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu tych modeli były podobne do wyników analizy głównej.

W analizie głównej (wykonanej centralnie przez niezależnych badaczy, dla populacji ITT) wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących wandetanib w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Mediany PFS wyniosły odpowiednio 30,5 miesięcy (wynik przewidywany w oparciu o model Weibull'a, mediana PFS nie została osiągnięta w punkcie odcięcia

analizy) w grupie wandetanibu oraz 19,3 miesiąca w grupie placebo. Hazard względny (HR) dla tego porównania wskazywał na 54% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku stosowania wandetanibu względem placebo (HR = 0,46 [0,31; 0,69]) w analizowanym okresie czasu. Dodatkowo w badaniu ZETA przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniając wpływ różnych czynników na uzyskany wynik w zakresie PFS. W głównej analizie uwzględniono wyniki uzyskane zarówno w fazie randomizowanej badania, jak również w fazie otwartej (open-label). Łącznie 51 pacjentów przyjmowało wandetanib w fazie otwartej badania przed potwierdzeniem progresji przez niezależnych badaczy z ośrodka centralnego (23 pacjentów z grupy wandetanibu i 28 pacjentów z grupy placebo). Po wykluczeniu z analizy wyników dla tych pacjentów również wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej wandetanibem względem grupy placebo. Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko progresji choroby o 73% (HR=0,27 [0,18; 0,41]). Było to spowodowane uwzględnieniem w analizie głównych wyników pacjentów z grupy placebo, którzy w fazie otwartej badania otrzymali wandetanib, uzyskując odpowiedź na leczenie (u 12 z 28 pacjentów z grupy placebo stwierdzono odpowiedź na leczenie po przejściu w fazie otwartej badania na terapię wandetanibem).

Wynik uzyskany przez badaczy w ośrodku dla populacji ITT był zbliżony do tego osiągniętego w głównej analizie. Mediany PFS wyniosły 22,3 miesiący vs 8,3 miesiący odpowiednio w grupie wandetanibu i placebo, natomiast hazard względny wyniósł 0,40 [0,27; 0,58]. Wyniki uzyskane dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP) również potwierdzają wynik głównej analizy ITT (HR=0,45 [0,30; 0,68]).

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Analiza główna							
ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	nie osiągnięto (30,5 mies.*)	19,3 mies.	73/231	51/100	0,46 [0,31; 0,69]	0,0001
Analiza wrażliwości							
ITT - ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	bd	nie osiągnięto (32,4 mies*)	16,4 mies.	64/231	59/100	0,27 [0,18; 0,41]	<0,001
ITT – ocena badaczy w ośrodku	24 mies.	22,3 mies.	8,3 mies.	101/231	62/100	0,40 [0,27; 0,58]	<0,001
PP – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	71/215	48/91	0,45 [0,30; 0,68]	<0,001
ITT (model Cox'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	73/231	51/100	0,46 [0,32; 0,68]	<0,001
ITT (model Whitehead'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	bd	bd	73/231	51/100	0,51 [0,35; 0,72]	<0,001

* - przewidywana mediana PFS w oparciu o modelowanie Weibull'a # - różnica pomiędzy wyliczoną wartością HR w analizie post-hoc a wskazaną powyżej (analiza ITT – ocena badaczy w ośrodku) wynika najprawdopodobniej z zastosowania odmiennych modeli (np. Cox'a i Whitehead'a)

W badaniu Wells 2012 przedstawiono również wynik analizy wrażliwości dla PFS ze względu na płeć, rasę, ocenę sprawności według WHO, obecność mutacji RET i mutacji M918T, typ i stopień zaawansowania nowotworu oraz liczbę wcześniejszych terapii, a także odpowiedź na wcześniejsze terapie. Dodatkowo w raporcie NICE przedstawiono wyniki dla PFS, uwzględniając podział pacjentów ze względu na wyjściowy poziom kalcytoniny i CEA. 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 PFS. W większości przypadków wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w przypadku zastosowania wandetanibu w porównaniu do placebo. Autorzy badania wskazują na generalnie stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo w zakresie PFS we wszystkich predefiniowanych podgrupach. Poniżej przedstawione zostały wyniki analizy ze względu na obecność mutacji RET, pozostałe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdział 8 „Porównanie bezpośrednie wandetanibu vs placebo”.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Mutacja RET							
pozytywny	24 mies.	bd	bd	40/110	25/45	0,47 [0,26; 0,85]	IS
negatywny		bd	bd	1/2	5/6	0,86 [0,10; 7,75]	NS
nieznany		bd	bd	25/91	19/44	0,49 [0,26; 0,96]	IS

- wartości odczytane z wykresu (Wells 2012 / raport NICE) w ramach niniejszej analizy

Wyniki dotyczące PFS w zależności od statusu mutacji RET przedstawiono również w ChPL produktu leczniczego Caprelsa®. W podgrupie pacjentów ze stwierdzoną mutacją RET (N=187) uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS w grupie przyjmującej wandetanib w porównaniu z placebo (HR= 0,45 [0,26; 0,78]), natomiast dla subpopulacji bez mutacji M918T i innych mutacji niebadanych lub z wynikiem negatywnym (N=79) stwierdzono korzyść ze stosowania wandetanibu (HR wynoszący <1), aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (HR=0,57 [0,29; 1,13]).

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w ocenie niezależnych badaczy dla obu faz badania (HR=0,47 [0,29; 0,77]; p=0,0024), jak również w ocenie niezależnych badaczy z wykluczeniem wyników z fazy otwartej badania (HR=0,32 [0,19; 0,54]; p<0,0001) oraz w ocenie badaczy w danym ośrodku (HR=0,33 [0,20; 0,53]; p=0,0226).

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC u pacjentów z agresywną i objawową chorobą

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI] #	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	28,0 mies.*	16,4 mies.	bd/126	bd/60	0,47 [0,29; 0,77]	0,0024
ITT- ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania	24 mies.	30,1 mies.*	11,1 mies.	bd/126	bd/60	0,32 [0,19; 0,54]	<0,001
ITT – ocena badaczy w ośrodku	24 mies.	22,1 mies.	8,3 mies.	bd/126	bd/60	0,33 [0,20; 0,53]	0,0226

* - przewidywane PFS w oparciu o model We bull'a, mediana nie została osiągnięta

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania VAN vs PLC u pacjentów z agresywną i/lub objawową chorobą – analiza w podgrupach (post-hoc)

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu. Kontrola pacjentów w badaniu ZETA była przeprowadzana co 12 tygodni do czasu wycofania zgody na udział w badaniu lub do zgonu. Pacjenci, którzy nie zmarli w chwili przeprowadzania analizy, byli cenzorowani na ostatni dzień, dla którego posiadano informację, że nadal żyją. Końcowa analiza dla przeżycia całkowitego została zaplanowana w badaniu ZETA, gdy zostanie osiągnięty wskaźnik zgonów na poziomie 50%. Mediany przeżycia całkowitego dla daty odcięcia w dniu 31 lipca 2009 roku (Wells 2012) nie zostały osiągnięte. W pracy Wells 2012 przedstawiono wstępne wyniki dla porównania wandetanibu z placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego, wskazujące na nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (HR=0,89 [0,48; 1,65]). Na dzień 31 lipca 2009 roku zmarło 32 pacjentów spośród 231 w grupie wandetanibu oraz 16 spośród 100 w grupie placebo (RR=0,84 [0,51; 1,51]).

W raporcie NICE przedstawiono wyniki na dzień 7 września 2015 roku (po osiągnięciu median przeżycia całkowitego w obu grupach), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,99 [0,72; 1,38]; p=0,975). Przedstawione wyniki dla przeżycia całkowitego uwzględniają również dane uzyskane z fazy otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli przyjmować wandetanib.

Tabela 23. Przeżycie całkowite dla porównania VAN vs PLC

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Wyniki na dzień 31.07.2009	24 mies.	nie osiągnięto	nie osiągnięto	32/231	16/100	0,89 [0,48; 1,65]	NS
Wyniki na dzień 7.09.2015	105 mies.	bd	bd	50%	52%	0,99 [0,72; 1,38]	0,975
Analiza post-hoc	bd	81,6 mies.	80,4 mies.	116/231	52/100	1,09 [0,78; 1,51]	0,6174

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki analizy w podgrupach zaprezentowane w analizie post-hoc, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu u pacjentów z agresywnym i objawowym RRT. W żadnej z analizowanych podgrup nie wykazano istotnego statystycznie wpływu wandetanibu w porównaniu z placebo na przeżycie całkowite. W tym wypadku również w obliczeniach uwzględniono dane z fazy otwartej badania, stąd uzyskane wyniki mogą być zaburzone. Łącznie 79 ze 100 pacjentów z grupy placebo otrzymało w fazie otwartej badania wandetanib. Mediany przeżycia były zbliżone w grupie wandetanibu i placebo (81,6 miesięcy oraz 80,4 miesięcy odpowiednio).

Tabela 24. Przeżycie całkowite dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach ze względu na obecność progresji oraz objawów choroby (analiza post-hoc)

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
brak progresji i brak objawów	bd	nie obliczano	nie obliczano	6/15	2/7	1,04 [0,21; 5,17]	0,9664
ty ko objawy	bd			16/26	6/11	1,07 [0,42; 2,74]	0,8910
ty ko progresja	bd			22/72	8/24	0,87 [0,38; 1,95]	0,7321
objawy i progresja	bd			72/118	36/58	1,14 [0,76; 1,69]	0,5347

Odpowiedź obiektywna na leczenie

W badaniu ZETA obiektywną odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST (wersja v1.0). Obiektywna odpowiedź na leczenie obejmowała odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź częściową. Odpowiedź ta była potwierdzana przez niezależny centralny ośrodek badawczy w okresie do 4 tygodni po wstępnej ocenie.

Po 2 latach terapii całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w ocenie ośrodka centralnego obserwowano u 45% (104 spośród 231) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej wandetanibem, zaś w grupie pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy placebo odpowiedź tą odnotowano u 13% (13 spośród 100) pacjentów ($p < 0,0001$). Znakomitą większość pacjentów (12 z 13 pacjentów) z odpowiedzią na leczenie w grupie placebo stanowili pacjenci, którzy otrzymali wandetanib w fazie otwartej badania. Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotnie statystycznie wyższe (RB=3,46 [2,10; 5,91]). Szacowana mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła około 22 miesiące (model Weibulla).

Tabela 25. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC

Populacja / analiza	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 mies.	104/231 (45%)	13/100 (13%)	3,46 [2,10; 5,91]	0,32 [0,22; 0,41]	3,12 [2,46; 4,54]

RB-korzyść względna

W pracy Wells 2012 przedstawiono także wyniki analizy w podgrupach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Z analizy wykluczono dane uzyskane w fazie otwartej badania. Uzyskane wyniki wskazują, że we wszystkich podgrupach pacjentów terapia wandetanibem daje istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy placebo, z wyjątkiem podgrupy z brakiem mutacji RET, gdzie nie odnotowano odpowiedzi na leczenie w żadnej z grup, jednak mała liczebność próby w tej podgrupie uniemożliwia wnioskowanie na podstawie tych wyników (do analizy włączono tylko 8 pacjentów bez mutacji RET).

Tabela 26. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach

Populacja / analiza	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
Typ nowotworu						
dziedziczny	24 mies.	13/28 (46%)	0/5 (0%)	5,21 [0,85; 50,30]	0,38 [0,07; 0,68]	2,61 [1,48; 14,15]
sporadyczny		88/203 (43%)	1/95 (1%)	41,18 [7,53; 234,04]	0,42 [0,35; 0,49]	2,36 [2,03; 2,86]
Mutacja RET (postać sporadyczna RRT)						
pozytywny	24 mies.	57/110 (52%)	0/45 (0%)	47,35 [5,33; 454,68]	0,51 [0,43; 0,62]	1,96 [1,62; 2,30]

negatywny		0/2 (0%)	0/6 (0%)	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
nieznany		31/91 (34%)	1/44 (2%)	14,99 [2,82; 85,92]	0,32 [0,20; 0,43]	3,15 [2,35; 5,04]
Mutacja M918T (postać sporadyczna RRT)						
pozytywny	24 mies.	55/101 (55%)	0/41 (0%)	45,38 [5,15; 435,70]	0,53 [0,45; 0,64]	1,87 [1,56; 2,21]
negatywny		17/55 (31%)	1/39 (3%)	12,05 [2,24; 69,98]	0,28 [0,14; 0,42]	3,53 [2,38; 6,90]
nieznany		16/48 (33%)	0/17 (0%)	11,91 [1,45; 115,61]	0,31 [0,14; 0,48]	3,21 [2,10; 7,09]

Wnioskodawca przedstawił także wyniki dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT (z wykluczeniem danych pochodzących z otwartej fazy badania). U pacjentów leczonych wandetanibem całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie obserwowano u 55 z 126 pacjentów, zaś w grupie placebo odpowiedzią tą odnotowano u 1 z 60 pacjentów ($p < 0,0001$). Różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotna statystycznie (RB=26,19 [4,88; 149,12]).

Tabela 27. Odpowiedź obiektywna na leczenie dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
RRT agresywny i objawowy bez fazy <i>open-label</i> (analiza ITT)	bd	55/126 (44%)	1/60 (2%)	26,19 [4,88; 149,12]	0,42 [0,32; 0,51]	2,38 [1,96; 3,12]

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w podgrupach zaprezentowane w analizie post-hoc, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu u pacjentów z agresywnym i objawowym RRT. W analizie wykorzystano dane uzyskane w ocenie badacza lokalnego na podstawie kryteriów RECIST v1.0. z wyłączeniem danych uzyskanych w fazie otwartej badania. We wszystkich podgrupach z wyjątkiem podgrupy bez progresji i objawów (najmniej liczna podgrupa) wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących wandetanib w porównaniu do tych stosujących placebo.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie dla porównania VAN vs PLC – analiza w podgrupach ze względu na obecność progresji oraz objawów choroby (analiza post-hoc)

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
brak progresji i brak objawów	bd	5/15 (33%)	0/7 (0%)	5,32 [0,69; 53,05]	0,29 [-0,001; 0,62]	NS
tyko objawy	bd	8/26 (31%)	0/11 (0%)	7,38 [0,92; 72,65]	0,28 [0,04; 0,50]	3,61 [1,99; 27,05]
tylko progresja	bd	33/72 (46%)	0/24 (0%)	22,64 [2,69; 217,90]	0,44 [0,32; 0,59]	2,26 [1,70; 3,11]
objawy i progresja	bd	44/118 (37%)	2/58 (3%)	10,81 [3,11; 39,85]	0,34 [0,23; 0,44]	2,96 [2,30; 4,36]

Kontrola choroby

W badaniu ZETA kontrolę choroby definiowano jako odpowiedź całkowitą lub częściową na leczenie bądź stabilizację choroby, a oceny dokonywano według kryteriów RECIST v1.0.

Po 24 tygodniach terapii wandetanibem kontrolę choroby według oceny ośrodku centralnego uzyskano u 200 spośród 231 pacjentów, zaś w grupie placebo u 71 spośród 100 pacjentów ($p = 0,001$). W analizie uwzględniono również wyniki uzyskane w fazie otwartej badania, w której pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać wandetanib. Prawdopodobieństwo kontroli choroby w grupie wandetanibu w porównaniu do grupy placebo jest istotnie statystycznie wyższe (RB=1,22 [1,08; 1,42]).

Tabela 29. Kontrola choroby dla porównania VAN vs PLC

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
ITT - ocena centralna przez niezależnych badaczy	24 tyg.	200/231 (87%)	71/100 (71%)	1,22 [1,08; 1,42]	0,16 [0,06; 0,26]	6,42 [3,85; 16,16]

Biochemiczna odpowiedź na leczenie

W badaniu ZETA biochemiczną odpowiedź na leczenie definiowano jako normalizację poziomu w trakcie leczenia potwierdzoną co najmniej 4 tygodnie później (odpowiedź całkowita) lub $\geq 50\%$ spadek w porównaniu

do wyjściowego poziomu (odpowiedź częściowa) kalcytoniny lub antygenu karcynoembrionalnego utrzymujący się przez okres co najmniej 4 tygodni. Stabilizację choroby definiowano odpowiednio jako zmianę pomiędzy +50% a -50% w stosunku do poziomu wyjściowego utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie, natomiast progresję choroby jako $\geq 50\%$ wzrost poziomu w stosunku do wartości wyjściowej utrzymujący się co najmniej 4 tygodnie. Pomiar poziomu kalcytoniny i antygenu karcynoembrionalnego we krwi został przeprowadzony wyjściowo, potem co 4 tygodnie w ciągu pierwszych 12 tygodni badania, a następnie co 12 tygodni. W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w fazie randomizowanej badania.

Wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania biochemicznej odpowiedzi na leczenie mierzonej zarówno za pomocą stężenia kalcytoniny (RR=23,09 [8,17; 67,74]; $p < 0,0001$), jak i za pomocą antygenu karcynoembrionalnego (RR=25,76 [7,32; 94,06]; $p < 0,0001$).

Tabela 30. Biochemiczna odpowiedź na leczenie dla porównania VAN vs PLC

Podgrupa	Mediana okresu obserwacji	Liczba zdarzeń / pacjentów (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		wandetanib	placebo			
Normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny	24 mies.	160/231 (69%)	3/100 (3%)	23,09 [8,17; 67,74]	0,66 [0,59; 0,72]	1,51 [1,38; 1,71]
Normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu CEA	24 mies.	119/231 (52%)	2/100 (2%)	25,76 [7,32; 94,06]	0,50 [0,42; 0,56]	2,02 [1,78; 2,38]

Czas do nasilenia bólu

W badaniu ZETA czas do nasilenia bólu mierzono za pomocą dwóch narzędzi, kwestionariusza Brief Pain Inventory (BPI) (skala najgorszego bólu według krótkiego inwentarza bólu) oraz za pomocą zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe przez pacjenta. Wzrost nasilenia bólu definiowano jako wzrost o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych w skali BPI lub wzrost zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe o ≥ 10 mg/dzień w przeliczeniu na ekwiwalent morfiny.

W grupie wandetanibu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo uzyskano istotne statystycznie wydłużenie czasu do nasilenia bólu (HR=0,61 [0,43; 0,87]; $p=0,006$).

Tabela 31. Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana czasu do nasilenia bólu		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
ITT	24 mies.	7,85 mies.	3,25 mies.	114/231	57/100	0,61 [0,43; 0,87]	0,0062

Dla podgrupy pacjentów z agresywnym i objawowym RRT, z wyłączeniem wyników uzyskanych w otwartej fazie badania, u pacjentów leczonych wandetanibem również obserwowano wydłużenie czasu do nasilenia bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR=0,62 [0,39; 0,99]).

Tabela 32. Czas do nasilenia bólu dla porównania VAN vs PLC - analiza w podgrupie pacjentów z agresywną i objawową chorobą

Analiza	Mediana okresu obserwacji	Mediana czasu do nasilenia bólu		Liczba zdarzeń / pacjentów		HR [95% CI]	Wartość p
		wandetanib	placebo	wandetanib	placebo		
Pacjenci z agresywnym i objawowym RRT	bd	11,1 mies.	3,4 mies.	bd	bd	0,62 [0,39; 0,99]	0,45

██████████	██			██	██	██████████	██
██████████	██			██	██	██████████	██
██████████	██			██	██	██████████	██

Jakość życia związana ze zdrowiem

W raporcie NICE przedstawiono informację dotyczącą oceny jakości życia w badaniu ZETA przy pomocy skali FACT-G. Wskazano, że wyniki ogólne w skali FACT-G były zbliżone w grupie wandetanibu oraz grupie placebo. Nie przedstawiono danych liczbowych i szczegółowych wyników w odniesieniu do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem.

Porównanie pośrednie wandetanibu vs kabozantynibu

Ze względu na brak badań klinicznych typu head-to-head porównujących wandetanib i kabozantynib, Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie. W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono jedną pracę dotyczącą wandetanibu oraz jedną pracę dotyczącą kabozantynibu, w których leki porównano z placebo, stanowiące wspólną grupę referencyjną, która umożliwiła przeprowadzenie dostosowanego porównania pośredniego metodą Buchera.

Oba zakwalifikowane do porównania pośredniego badania cechowały się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (3 pkt w skali Jadad), zbliżonym wiekiem uczestników, odsetkiem kobiet, biorących udział w badaniu, wynikiem w skali sprawności, typem nowotworu oraz odsetkiem pacjentów leczonych wcześniej systemowo. W badaniu EXAM w porównaniu do badania ZETA włączono więcej pacjentów z potwierdzonym negatywnym wynikiem odnoszącym się do mutacji RET (12% vs 2%), jednak około 40% pacjentów w każdym z badań miało nieznaną status tej mutacji. W obu pracach aktywne leczenie (wandetanib lub kabozantynib) zostało porównane z placebo. Głównym elementem różniącym obie populacje badań ZETA oraz EXAM były różnice w zakresie kryteriów włączenia dotyczących zaawansowania choroby. W badaniu EXAM włączano pacjentów z potwierdzoną progresją choroby w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu, podczas gdy w badaniu ZETA nie było takiego wymogu i w konsekwencji populacja w tym badaniu klinicznym była mniej obciążona, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Świadczą o tym wyniki uzyskane dla subpopulacji pacjentów z progresją choroby i objawami choroby w badaniu ZETA (ocena przeprowadzona przez badaczy w ośrodku) (HR=0,33 [0,20; 0,53]), dla której uzyskano większą korzyść ze stosowania wandetanibu względem placebo w odniesieniu do PFS niż dla subpopulacji wolnej od progresji i objawów choroby (HR=0,49 [0,27; 0,58]), na co wskazuje się również w raporcie NICE.

Drugą istotną różnicą pomiędzy badaniami było zaplanowanie fazy otwartej (ZETA) bądź nie (EXAM) i okresy, dla których przeprowadzono analizę wyników. W badaniu ZETA w ostatecznej analizie wyników ujęto również dane uzyskane w fazie otwartej badania. W fazie tej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, przypisanie do grup było odślepione i wszyscy pacjenci, również chorzy przyjmujący uprzednio placebo, mogli otrzymać wandetanib do momentu spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia z badania lub zgonu pacjenta. Znaczna część pacjentów z grupy placebo ██████████ po stwierdzeniu progresji przez badacza lokalnego otrzymała wandetanib zanim progresja została potwierdzona przez centralny ośrodek badawczy, stąd wyniki głównej analizy mogły zostać znacznie zaburzone. W badaniu EXAM nie zakładano natomiast przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie.

W obu badaniach klinicznych przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależną komisję stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W porównaniu pośrednim zdecydowano, aby skuteczność obu leków porównać w odniesieniu do tego parametru. Definicje dla tego punktu końcowego były zbliżone w obu pracach. Wobec zidentyfikowanych różnic pomiędzy badaniami, które zostały omówione powyżej, mogących znacząco zaburzać wyniki badań i wpłynąć również na wyniki porównania pośredniego, zdecydowano, aby wyeliminować je poprzez dobór odpowiedniej subpopulacji oraz sposobu analizy danych w badaniu ZETA. W porównaniu pośrednim z badania ZETA uwzględniono zatem wyniki dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby oraz uwzględniono wyniki uzyskane wyłącznie w fazie randomizowanej badania. Pozostałe elementy różniące obie prace w odniesieniu do charakterystyki populacji czy też metodyki badań zostały uznane za mniej istotne i nie wpływające w znaczący sposób na wyniki porównania pośredniego.

W przypadku analizy dla przeżycia całkowitego wyniki są zakłócone poprzez możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy leczonej aktywnie w badaniu ZETA, stąd przeprowadzanie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego nie jest właściwe. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa również nie przeprowadzono porównania pośredniego ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji dla tych punktów końcowych, co istotnie wpływa na uzyskiwane wyniki. Podejście takie przy porównaniu pośrednim przyjęto również w raporcie NICE, porównując oba leki wyłącznie w zakresie PFS.

Z uwagi na brak wyników dla podgrup podzielonych ze względu na obecność mutacji RET i RET M918T dla subpopulacji pacjentów z progresją i objawami choroby w pracy ZETA, porównanie pośrednie dla tych podgrup nie mogło być wykonane.

Analiza median dla PFS w grupach placebo wskazuje, że populacje badania ZETA oraz EXAM nie były porównywalne. W przypadku pacjentów w grupie placebo w badaniu ZETA mediany te były co najmniej 2-krotnie wyższe niż w grupie placebo w badaniu EXAM. W przypadku oceny dokonywanej centralnie przez niezależną komisję eliminacja wyników uzyskanych w fazie otwartej badania pozwoliła nieco zmniejszyć tą różnicę z ponad 4-krotnej do niemal 3-krotnej, ale czynnik zakłócający nie został w pełni wyeliminowany. Różnice w wyjściowej charakterystyce populacji w obu badaniach wynikające z różnic w protokołach były jednak oczekiwane i nie kwestionują możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. W odniesieniu do wyników PFS na podstawie oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależną komisję daje się zauważyć, że efekt terapeutyczny kabozantynibu jest korzystniejszy niż wandetanibu (HR=1,68 [0,91; 3,10]), nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. W przypadku wykluczenia danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA wynik porównania pośredniego wskazuje, że wandetanib i kabozantynib cechują się zbliżoną skutecznością w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby (HR=1,14 [0,60; 2,17]). Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane przez badaczy lokalnych uzyskano także zbliżone wyniki, nie wykazując również w tym przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem.

W ramach raportu NICE również przeprowadzono porównanie pośrednie wandetanibu z kabozantynibem. W analizie NICE wykonano i przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu i kabozantynibu, które przeprowadzono metodą sieciową. W analizie uwzględniono, tak jak w niniejszej pracy, wyniki badania ZETA dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby. Wskazano, że wandetanib oraz kabozantynib charakteryzują się generalnie podobną skutecznością. Wyniki przedstawione w tym raporcie są takie same jak wyniki, jakie uzyskano w ramach niniejszej pracy (HR=1,68 [CrI 0,61; 4,62] dla oceny centralnej uwzględniającej wyniki fazy otwartej badania ZETA oraz HR=1,14 [CrI 0,41; 3,09] dla oceny badaczy lokalnych).

Odnaleziono dodatkowo jedno doniesienie konferencyjne, w którym także przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu oraz kabozantynibu (Rincio 2014). Ze względu na formę publikacji (abstrakt konferencyjny), nie jest możliwa szczegółowa ocena zastosowanej metody porównania pośredniego. W pracy tej wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów leczonych kabozantynibem w porównaniu do pacjentów leczonych wandetanibem w podgrupie chorych z wynikiem pozytywnym w odniesieniu do mutacji RET M918T, natomiast dla populacji ogólnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Wyniki uzyskane w tej pracy są jednak obarczone dużym ryzykiem błędu i należy uznać je za niepoprawne z uwagi na duże różnice pomiędzy porównywanymi populacjami uwzględnionymi w analizie ITT dla poszczególnych badań, co omówiono wcześniej i na co wskazują również autorzy raportu NICE.

Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego VAN vs CAB w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby

Punkt końcowy	wandetanib		kabozantynib		VAN vs CAB
	Mediana PFS w grupie PLC	HR [95% CI]	Mediana PFS w grupie PLC	HR [95% CI]	HR [95% CI]
PFS - ocena centralna przez niezależnych badaczy	16,4 mies.	0,47 [0,29; 0,77]	4,0 mies.	0,28 [0,19; 0,40]	1,68 [0,91; 3,10]
PFS - ocena centralna przez niezależnych badaczy z wyłączeniem danych z fazy otwartej badania ZETA	11,1 mies.	0,32 [0,19; 0,54]			1,14 [0,60; 2,17]
PFS - ocena badaczy lokalnych	8,3 mies.	0,33 [0,20; 0,53]	3,1 mies.	0,29 [0,21; 0,42]	1,14 [0,63; 2,07]

Inne badania

Odnaleziono 2 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną wandetanibu (Chougnat 2015 i Werner 2015) oraz 2 badania eksperymentalne dotyczące profilu bezpieczeństwa (Bastholt 2016) oraz skuteczności i bezpieczeństwa (Wells 2010) wandetanibu. Badanie Wells 2010 to wielośrodkowe eksperymentalne badanie bez grupy kontrolnej (II fazy). Badanie Bastholt 2016 to randomizowane badanie kliniczne oceniające wzmożony monitoring zdarzeń niepożądanych względem standardowego monitorowania bezpieczeństwa terapii wandetanibem. Prace Chougnat 2015 oraz Werner 2015 to natomiast retrospektywne badania obserwacyjne typu serii przypadków. W obu tych badaniach przedstawiono wyniki dotyczące efektywności praktycznej wandetanibu, aczkolwiek głównym celem pracy Werner 2015 była ocena poziomu CEA i kalcytoniny jako wczesnych czynników prognostycznych progresji choroby. We wszystkich 4 odnalezionych badaniach uczestniczyli pacjenci z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym RRT. W badaniach Wells 2010 oraz Werner 2015 wandetanib

stosowano w dawce wyjściowej 300 mg/dzień, w dwóch pozostałych pracach dopuszczano zastosowanie wandetanibu w niższej dawce wyjściowej, jednak zdecydowana większość chorych wyjściowo leczona była z zastosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg/dzień. W analizie uwzględniono także wyniki badania randomizowanego porównującego

Tylko w badaniu Chougnet 2015 przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego. Po roku od rozpoczęcia terapii wandetanibem wskaźnik przeżycia całkowitego (1-roczone przeżycie) wynosił 78%, natomiast po 2 latach (wskaźnik 2-letniego przeżycia) wynosił odpowiednio 60%.

W dwóch pracach (Wells 2010, Chougnet 2015) przedstawiono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby. Po 20 miesiącach (mediana) okresu obserwacji w badaniu Chougnet 2015, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mediana PFS wynosiła 16,1 miesiąca. W badaniu Wells 2010 mediana PFS nie została natomiast osiągnięta dla okresu interwencji wynoszącego 18,8 miesiąca (mediana), a wartość szacowana wynosiła 27,9 miesiąca. Niższa wartość mediany długości PFS w badaniu Chougnet 2015 może wynikać z oceny bardziej obciążonej populacji w tej pracy niż w badaniu Wells 2010.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w trzech pracach (Wells 2010, Chougnet 2015 i Werner 2015). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wahał się od 9,5% do 22%, w większości przypadków była to częściowa odpowiedź na leczenie i tylko u jednego pacjenta w badaniu Chougnet 2015 uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Kontrolę choroby (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa albo stabilizacja choroby) stwierdzono u od 71% do 77% pacjentów leczonych wandetanibem.

Odpowiedź biochemiczną na leczenie według kryteriów RECIST mierzono w pracy Wells 2010 i Werner 2015. Odpowiedź biochemiczna mierzona spadkiem poziomu kalcytoniny w surowicy wynosiła 80% i 71%, a mierzona spadkiem poziomu CEA wynosiła 53% i 62% w obu tych pracach odpowiednio.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla fazy randomizowanej badania ZETA. Mediana długości ekspozycji dla grupy leczonej wandetanibem wynosiła 90,1 tygodni, natomiast dla grupy placebo wynosiła 39,9 tygodni.

Zgony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub działań niepożądanych

Podczas fazy randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 5 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 2 z 99 pacjentów w grupie placebo. W grupie wandetanibu przyczynami zgonów były odpowiednio zachyłkowe zapalenie płuc (1 przypadek), bezdech (1 przypadek), niewydolność oddechowa (1 przypadek), sepsa gronkowcowa (1 przypadek) oraz arytmia i ostra niewydolność serca (1 przypadek), natomiast w grupie placebo przyczynami zgonów były odpowiednio zapalenie żołądka i jelit (1 przypadek) oraz krwotok w obrębie układu pokarmowego (1 przypadek). Jeden z tych zgonów (zgon z powodu ostrej niewydolności serca u pacjenta leczonego wandetanibem) został oceniony jako działanie niepożądane (zdarzenie ocenione jako związane z leczeniem). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,07 [0,25; 4,75]).

W raporcie NICE przedstawiono dodatkowo wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, w którym raportowano 10 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie wandetanibu oraz 6 zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie placebo. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były również nieistotne statystycznie (RR=0,71 [0,28; 1,86]).

Tabela 35. Zgony z powodu AE dla porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zgony z powodu AE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	5/231	2,2	2/99	2,0	1,07 [0,25; 4,75]	0,001 [-0,05; 0,03]	NS
	bd	10/231	4,3	6/99	6,1	0,71 [0,28; 1,86]	-0,02 [-0,09; 0,03]	NS

Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

Podczas fazy randomizowanej z powodu zdarzeń niepożądanych zaprzestano leczenia 28 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 3 z 99 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaprzestania leczenia (utrata z badania) z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które były przyczyną zaprzestania leczenia,

były zmęczenie (1,7% pacjentów leczonych wandetanibem) oraz wysypka (1,3% pacjentów leczonych wandetanibem).

U 35% pacjentów z grupy wandetanibu oraz u 3% pacjentów z grupy placebo wymagana była redukcja dawki z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wydłużenia odstępu QT, natomiast przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było wymagane u odpowiednio 47% oraz 15% pacjentów. Również w przypadku tych punktów końcowych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie wandetanibu względem grupy placebo.

Tabela 36. Zaprzestanie lub przerwanie leczenia albo konieczność redukcji dawki z powodu AE dla porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Przerwanie terapii z powodu AE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	109*/231	47,2	15/99	15,2	3,11 [1,96; 5,11]	0,32 [0,22; 0,41]	3,12 [2,44; 4,61]
Redukcja dawki z powodu AE		82*/231	35,0	3/99	3,0	11,71 [4,10; 34,66]	0,32 [0,25; 0,39]	3,08 [2,54; 4,01]
Zaprzestanie / zakończenie leczenia z powodu AE (utrata z powodu AE)		28/231	12,1	3/99	3,0	4,00 [1,35; 12,24]	0,09 [0,03; 0,15]	11,00 [6,88; 36,41]

* - liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości % podanej w publikacji

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Podczas fazy randomizowanej ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 71 z 231 pacjentów w grupie wandetanibu oraz 13 z 99 pacjentów w grupie placebo. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=2,34 [1,39; 4,05]).

Tabela 37. SAE dla porównania VAN vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SAE	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	71/231	30,7	13/99	13,1	2,34 [1,39; 4,05]	0,18 [0,08; 0,26]	5,68 [3,84; 12,64]

Zdarzenia niepożądane (w tym ≥ 3 stopnia) oraz działania niepożądane ogółem

Wykazano, że wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR= 1,10 [1,04; 1,19]). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie wandetanibu względem grupy placebo obserwowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie, ból głowy, trądzik, suchość skóry, ból brzucha, wysypka trądzikopodobna oraz wydłużenie odstępu QT. W grupie pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z grupą leczonych wandetanibem istotnie statystycznie częściej występował natomiast ból pleców. W grupie leczonej wandetanibem w porównaniu do grupy placebo wykazano także istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (wszystkie zdarzenia, które w ocenie badaczy ocenione zostały jako związane przyczynowo z terapią wandetanibem) (RR=1,61 [1,39; 1,93]).

Tabela 38. Działania niepożądane dla porównania VAN vs PLC

Działania niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Działania niepożądane ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza)	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	222/231	96,1	59/99	59,6	1,61 [1,39; 1,93]	0,37 [0,27; 0,47]	2,74 [2,14; 3,71]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (≥ 3 stopnia) ogółem oraz tych, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w jednej z grup. Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopnia) ogółem, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak biegunka, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT. W grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

Tabela 39. AE ≥ 3 stopnia dla porównania VAN vs PLC

Działania niepożądane	Okres obserwacji / ekspozycji	wandetanib		placebo		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem	90,1 tyg. vs 39,9 tyg.	128/231	55,4	24/99	24,2	2,29 [1,62; 3,34]	0,31 [0,20; 0,41]	3,21 [2,43; 5,01]

Biegunka	25/231	10,8	2/99	2,0	5,36 [1,46; 20,26]	0,09 [0,03; 0,14]	11,36 [7,21; 33,12]
Nadciśnienie	20/231	8,7	0/99	0,0	17,62 [1,87; 171,76]	0,08 [0,05; 0,13]	11,97 [7,72; 20,76]
Wydłużenie odstępu QT	18/231	7,8	1/99	1,0	7,71 [1,36; 45,21]	0,07 [0,02; 0,11]	14,74 [8,95; 54,76]
Zmęczenie	13/231	5,6	1/99	1,0	5,57 [0,96; 33,12]	0,05 [-0,002; 0,09]	NS
Zmniejszenie apetytu	9/231	3,9	0/99	0,0	8,17 [0,84; 81,38]	0,04 [0,01; 0,08]	27,77 [12,89; 181,06]
Wysypka	8/231	3,5	1/99	1,0	3,43 [0,57; 21,03]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Oslabienie	6/231	2,6	1/99	1,0	2,57 [0,42; 16,19]	0,02 [-0,03; 0,05]	NS
Duszność	3/231	1,3	3/99	3,0	0,43 [0,10; 1,84]	-0,02 [-0,07; 0,01]	NS
Ból pleców	1/231	0,4	3/99	3,0	0,14 [0,02; 0,99]	-0,03 [-0,08; <-0,001]	38,50 [12,28; 5 586,59]
Omdlenie	0/231	0,0	2/99	2,0	0,09 [0,01; 0,95]	-0,02 [-0,07; -0,003]	43,54 [14,26; 291,12]

Inne badania

Analizę bezpieczeństwa wandetanibu przedstawiono w 3 pracach (Bastholt 2016, Chougnat 2015, Wells 2010).

W badaniu Bastholt 2016 działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z terapią wandetanibem) wystąpiły u 87,3% pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności oraz zmiany skórne. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast u 27,8% pacjentów, w tym stwierdzono 6 zgonów w grupie 205 pacjentów (2,9%) uczestniczących w badaniu. Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wahała się od 23% w pracy Wells 2010 do 27% w pracy Chougnat 2015.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu badania nie odnaleziono dodatkowych pierwotnych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 7 sierpnia 2018 r.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Caprelsa

Ogólne podsumowanie działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

Działania niepożądane zebrane podczas badań klinicznych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie

dostępnych danych). Ta część zawiera jedynie dane otrzymane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjenta na działanie leku jest znana.

Tabela 40. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia	Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia	Niedożywienie
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, depresja	Niepokój	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy	Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki, klonus, obrzęk mózgu
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)	Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki	Zaćma, zaburzenia akomodacji oka
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)		Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc	Niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, łysienie	Pęcherzowe zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, kamica nerkowa	Dyzuria, krwiomocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz	Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk	Gorączka	Zaburzenia gojenia
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy

* Odstęp QTc (wg Bazetta) wyniósł ≥ 500 ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło > 20 ms, > 60 ms u 35%, > 100 ms u 1,7%. U 8% pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.

** w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc > 550 ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wandetanibu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków oraz Agencja Żywności i Leków.

Dodatkowo sprawdzono raporty publikowane przez WHO Uppsala Monitoring Centre, w których również nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

4.3. Komentarz Agencji

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie ZETA), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu (Caprelsa®) względem placebo u pacjentów z RRT.

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy, a także w subpopulacji pacjentów z agresywną i objawową chorobą. Korzystny wpływ wandetanibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. Wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby, biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu CEA), a także istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nasilenia bólu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Ze względu na brak badań klinicznych typu head-to-head, które umożliwiłyby porównanie bezpośrednie wandetanibu względem kabozantynibu Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie wandetanibu z kabozantynibem. W ramach przeglądu systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono jedną pracę dotyczącą wandetanibu (badanie ZETA) oraz jedną pracę dotyczącą kabozantynibu (badanie EXAM), w których leki porównano z placebo, stanowiące wspólną grupę referencyjną, która umożliwiła przeprowadzenie dostosowanego porównania pośredniego metodą Buchera. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Przedstawiona także wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez NICE. W analizie uwzględniono wyniki badania ZETA dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby, a także wyniki badania EXAM. Wskazano, że wandetanib oraz kabozantynib charakteryzują się generalnie podobną skutecznością.

Wyniki przedstawione w analizie sugerują, że wpływ obu leków na PFS jest zasadniczo podobny, jednakże ze względu na brak porównania head to head przedstawione wyniki powinny być interpretowane ostrożnie. Ponadto brak jest opublikowanych wyników dotyczących jakości. Podsumowanie oceny jakości życia przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE. Autorzy tego raportu wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych terapii na jakość życia pacjentów.

Wandetanib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu AE, konieczności redukcji dawki z powodu AE, utraty z powodu AE, ciężkich AE, AE ogółem, AE co najmniej 3 stopnia, a także działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza). Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak biegunka, nadciśnienie oraz wydłużenie odstępu QT. W grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

Analizę bezpieczeństwa wandetanibu przedstawiono dodatkowo w 3 pracach (Bastholt 2016, Chougniet 2015, Wells 2010). W badaniu Bastholt 2016 działania niepożądane (zdarzenia ocenione jako związane z terapią wandetanibem) wystąpiły u 87,3% pacjentów. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy biegunka, nadciśnienie, wysypka, nudności oraz zmiany skórne. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły natomiast u 27,8% pacjentów, w tym stwierdzono 6 zgonów w grupie 205 pacjentów (2,9%) uczestniczących w badaniu. Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wahała się od 23% w pracy Wells 2010 do 27% w pracy Chougniet 2015.

5. 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.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa® stosowanego w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z obecną mutacją w genie RET w Polsce.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Caprelsa (wandetanib) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)” jest brak aktywnego leczenia (komparator podstawowy).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

Horyzont czasowy

Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który dla pacjentów, w przypadku ocenianego wskazania, odpowiada horyzontowi dożywności.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w programie Microsoft Excel modelu przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model), w którym rozkład populacji w poszczególnych stanach w każdym cyklu wyznaczany jest bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia.

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący jeden miesiąc. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu. Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę został przez autorów analizy dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów (w tym kosztów związanych z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego) oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia:

- brak progresji choroby;
- progresję choroby;
- zgon.

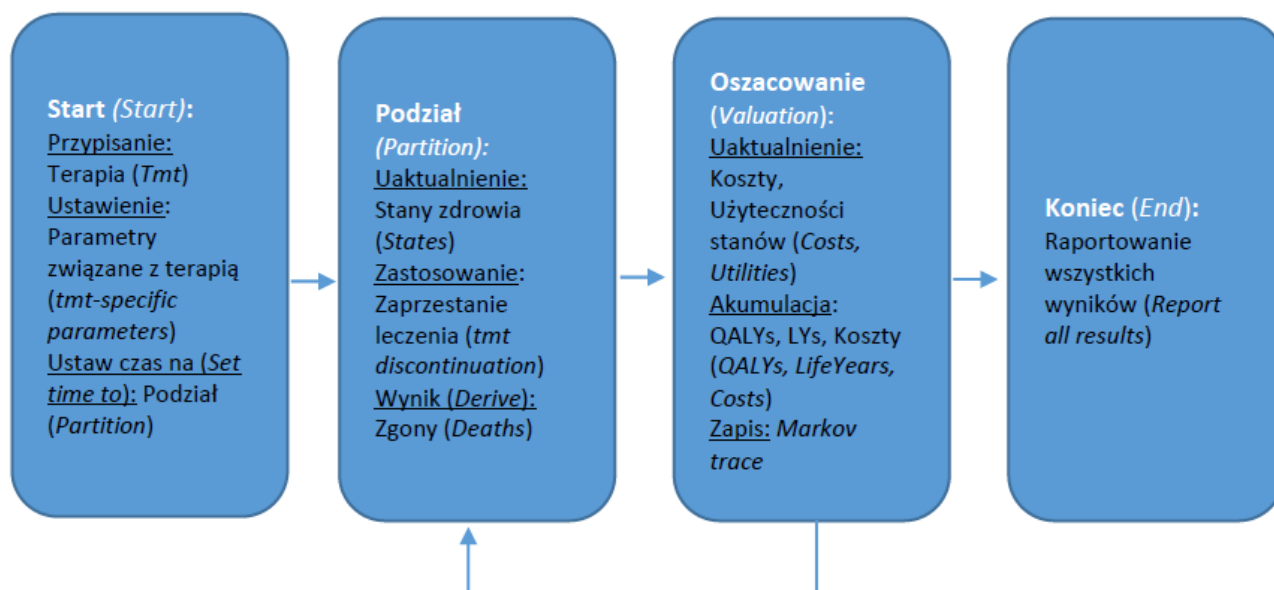
Prawdopodobieństwa poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu wpływają na częstość hospitalizacji oraz częstość pozaszpitalnych porad lekarskich i konieczność udzielenia innych świadczeń zdrowotnych powiązanych z odpowiednimi stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu.

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu (brak progresji, progresja lub zgon) przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności. Koszty i konsekwencje zdrowotne zdarzeń niepożądanych doliczane są w pierwszym cyklu modelu. Przyjęto, że koszt związany z leczeniem paliatywnym doliczany jest w ostatnim miesiącu życia pacjenta. Koszty monitorowania leczenia uwzględniane są w zależności od tego, czy wyznaczany koszt dotyczy pierwszego czy kolejnych lat terapii.

Do modelowania przebiegu choroby wykorzystano symulacje DICE (ang. Discretely Integrated Condition Event), w której wykorzystane są pojęcia zdarzeń oraz warunków. Zdarzenia dotyczą czynników mających konsekwencje zdrowotne i kosztowe w danym cyklu. Warunki natomiast dotyczą stanów, które utrzymują się w czasie.

Dla każdego ze stanów uwzględnionych w modelu przypisane są określone warunki, odzwierciedlają one odsetek początkowej kohorty w danym stanie w każdym analizowanym momencie (tj. odczytanie odpowiednich danych z krzywych OS oraz PFS). Pozostałe warunki uwzględniają odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, parametry funkcji przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności i kosztów, a także dane związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz aspekty czasu.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu Wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której wandetanib porównano z preparatem Cometriq (kabozatynib). Kabozatynib jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Lek Cometriq nie jest refundowany we Wnioskowanym wskazaniu, był przedmiotem oceny Agencji (Zlecenie 53/2015 w BIP AOTMiT) – otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT*.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, przedstawionego w analizie klinicznej, w którym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozatynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie, z perspektywy płatnika publicznego (tożsamym z perspektywą wspólną). W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Założono, iż kabozatynib będzie finansowany ze środków publicznych, razem z wandetanibem, w ramach wspólnego programu lekowego. Wyniki przedstawiono dla dwóch wariantów analizy, pierwszego, w którym uwzględniono zalecane schematy dawkowania leków zgodnie z ChPL oraz wariantu drugiego, w którym przyjęto średnie dawki stosowanych leków na podstawie danych z badania ZETA i EXAM. Koszt kabozatynibu oszacowano na podstawie stosunku kosztu wandetanibu i kabozatynibu przedstawionego w analizach zawartych w rekomendacji SMC 2015 oraz NICE 2017.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziale 5.2.1 „Wyniki analizy podstawowej”.

* <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc> [dostęp: 10.08.208 r.]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wandetanibu oraz braku aktywnego leczenia (odpowiadającego grupie placebo) zaimplementowane w modelu, tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), dane na temat bezpieczeństwa wyznaczono na podstawie badania ZETA.

Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące kohortę: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby wyznaczono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta na podstawie wyników badania ZETA. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Dopasowanie do wyników badania w zakresie OS oraz PFS autorzy analizy ocenili wg kryterium informacyjnego AIC (ang. Akaike information criterion), kryterium informacyjnego BIC (ang. Bayesian information criterion), oceny wizualnej oraz zasadności klinicznej długookresowych projekcji przeżycia.

Przeżycie całkowite

Do określenia przeżycia całkowitego, ze względu na możliwość kontynuowania terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby w ramieniu braku aktywnego leczenia badania ZETA, w modelu wykorzystano wyniki skorygowane o wpływ efektu crossover z użyciem metody RPSFT (ang. Rank Preserving Structural Failure Time). Do modelowania przeżycia całkowitego wykorzystano dane badania dla populacji ITT z datą odcięcia 7 września 2015 roku.

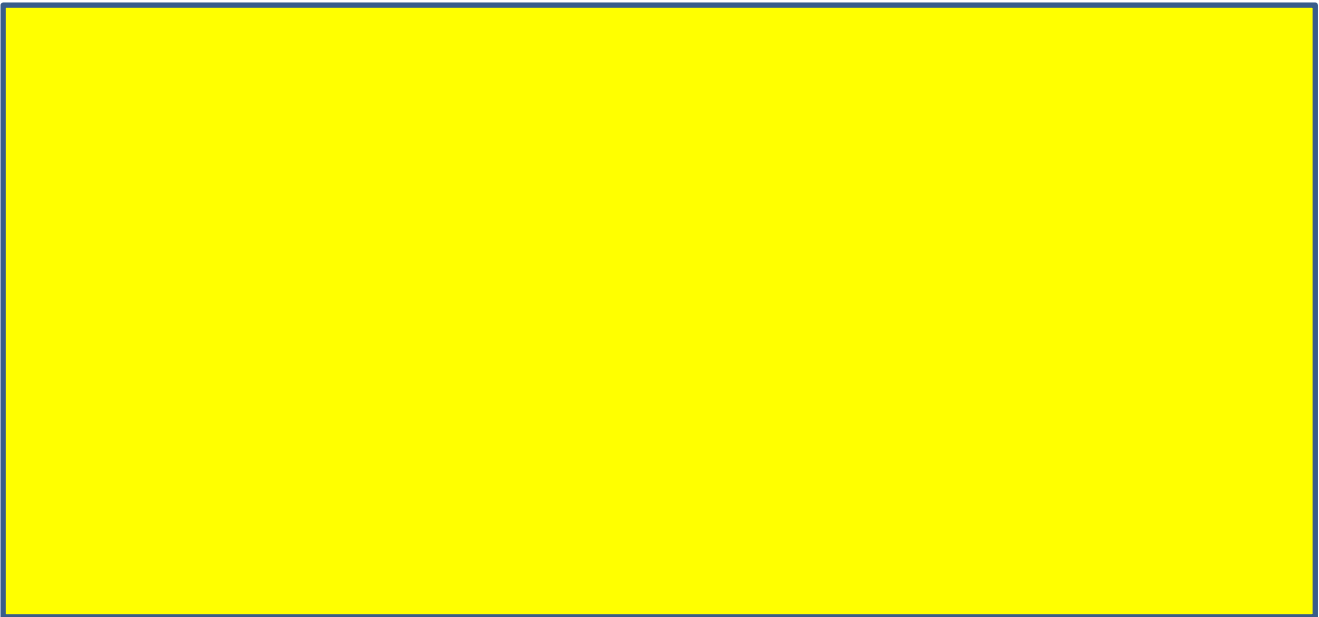
Do ekstrapolacji wyników przeżycia całkowitego badania ZETA zastosowano rozkład log-normalny dla grupy wandetanibu oraz rozkład Weibulla dla grupy placebo (brak aktywnego leczenia). Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie oszacowanie przeżycia całkowitego.



Rysunek 2. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia całkowitego

Przeżycie wolne od progresji

Do określenia przeżycia bez progresji choroby wykorzystano wyniki oceny PFS przeprowadzone w ramach badania ZETA przez niezależną komisję (ocena centralna; ITT) z datą odcięcia 6 lipca 2011 r. Do ekstrapolacji wyników przeżycia bez progresji choroby badania ZETA zastosowano rozkład Weibulla dla grupy wandetanibu oraz placebo (wykorzystano rozkład Weibulla w celu zapewnienia spójności z analizą dla OS). Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie oszacowanie przeżycia bez progresji choroby.



Rysunek 3. Przyjęte w modelu krzywe przeżycia bez progresji choroby

Bezpieczeństwo

Do modelu zaimplementowano zdarzenia niepożądane (≥ 3 stopnia nasilenia) występujące z częstotliwością równą lub powyżej 2% w czasie trwania badania ZETA przedstawione dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt wandetanibu;
- koszty związane z realizacją programu lekowego;
- koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej aktywnie;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia objawowego;
- koszt leczenia paliatywnego.

Koszt wandetanibu

Wnioskowane jest finansowanie 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)”

Cena zbytu netto preparatu Caprelsa wynosi [redacted] za opak. dla dawki 300 mg oraz [redacted] za opak. dla dawki 100 mg. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny).

Koszty związane z realizacją programu lekowego

W analizie Wnioskodawcy przyjęto, że leczenie pacjenta w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie związane z:

- kosztami kwalifikacji pacjenta do programu lekowego (w tym kosztem oznaczenia stanu mutacji genu RET);
- kosztami monitorowania leczenia w ramach programu lekowego (w pierwszym roku oraz w kolejnych latach);
- kosztami wizyt ambulatoryjnych związanych z realizacją programu (koszt wydania leku).

Autorzy analizy przyjęli, że wandetanib będzie wydawany pacjentom podczas wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii (4 wizyty w trakcie roku) oraz w trakcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych (8 wizyt w trakcie roku). Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z przepisaniem kolejnych dawek leku zostały dodane do kosztów monitorowania leczenia.

Koszt oznaczenia statusu mutacji genu RET wyznaczono na podstawie danych NFZ („Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” - kod produktu 5.53.01.0005002), przy założeniu, że badanie wykonywane będzie jako badanie złożone u wszystkich pacjentów.

Koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej aktywnie

Uznano, iż koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej aktywnie będzie równy badaniom wykonywanym w ramach programu lekowego realizowanym w ramach monitorowania terapii co 3 miesiące (4 wizyty kontrolne w ciągu roku).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Założono, iż wszyscy pacjenci, u których wystąpią uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane (≥ 3 stopnia nasilenia) będą poddani hospitalizacji, dlatego też koszt zdarzeń niepożądanych jest równy średniej wartości kosztu hospitalizacji.

Koszt leczenia objawowego

Koszt leczenia objawowego oszacowano na podstawie danych dotyczących kategorii substancji leczniczych oraz częstości leczenia, jaką raportowano w grupie placebo badania EXAM, przedstawionych w AWA Cometriq – Zlecenie 53/2015 w BIP AOTMiT. W badaniu ZETA nie przedstawiono danych dotyczących leczenia BSC. W ramach leczenia objawowego uwzględniono koszt leczenia: przeciwbólowego, przerzutów do kości, przeciwbiegunkowego, uzupełniającego lewotyrosyną, przeciwwymiotnego oraz koszt leczenia nadciśnienia.

Koszt leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego jest naliczany w modelu w ostatnim miesiącu życia pacjenta. Koszt ten został wyznaczony przy założeniu, że pacjenci są leczeni w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w ramach hospicjum domowego w stosunku 1:1.

Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w modelu Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
Cena zbytu netto z RSS / bez RSS Caprelsa (wandetanib)	300 mg	[redacted]	Dane Wnioskodawcy
	100 mg	[redacted]	
Cena hurtowa brutto z RSS/ bez RSS Caprelsa (wandetanib)	300 mg	[redacted]	
	100 mg	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cometriq 140mg 28 tabl. (kabozatynib) – koszt uwzględniony w analizie minimalizacji kosztów	CZN	[redacted]	Koszt oszacowany na podstawie stosunku kosztu wandetanibu i kabozatynibu przedstawionego w SMC 2015, NICE 2017
	CHB	[redacted]	
Koszty związane z realizacją programu lekowego			
Koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego	2 092,58		Oszacowano na podstawie: UPL, założeń Wnioskodawcy oraz danych NFZ odnośnie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, związanych z realizacją programów lekowych
Koszt monitorowania leczenia	1 tydzień	49,74	
	3 i 6 tydzień (tylko 1-wszy rok po włączeniu do UPL)	99,48	
	12 tydzień (tylko 1-wszy rok po włączeniu do UPL)	128,05	
	co 3 miesiące	735,40	
Kosztami wizyt ambulatoryjnych	108,16		
Koszt roczny monitorowania	3 577,81		
Koszt miesięczny monitorowania	298,15		
Koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej aktywnie			
Roczny koszt obserwacji	2 712,53		Na podstawie kosztu wizyt monitorujących wykonywanych

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
			w ramach monitorowania terapii co 3 miesiące (4 wizyty kontrolne w ciągu roku)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	VAN	668,42	Badanie ZETA, założenia Wnioskodawcy, średni koszt w ramach JGP dla 2016 roku
	BSC	201,28	
Koszt leczenia paliatywnego			
Średni koszt leczenia przyjęty w modelu	5 589,74		Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02); Świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02)

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie CEA Registry oraz PubMed. W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia. W związku z powyższym zdecydowano o przyjęciu w modelu wartości użyteczności zastosowanych w modelu centralnym.

Dla stanu bez progresji choroby przypisano wartość użyteczności na podstawie wyników z kwestionariusza FACT-G (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – General) stosowanego w badaniu ZETA.

W badaniu ZETA ocenę jakości życia po wystąpieniu progresji choroby przeprowadzono za pomocą kwestionariusza FACT-G tylko u 27% pacjentów, z tego względu postanowiono wykorzystać wyniki badania Beusterien 2009, które dotyczyło wyznaczenia wartości użyteczności pacjentów cierpiących na czerniaka złośliwego, obejmujące dane o relacji stanu pacjenta przed progresją i po progresji choroby.

Wartości dotyczące obniżenia poziomu użyteczności związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie publikacji Beusterien 2009.

Tabela 42. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowia	Średnia (CI 95%)	Źródło
Brak progresji	0,84 (0,80; 0,88)	Badanie ZETA
Po progresji	0,64 (0,60; 0,68)	Badanie ZETA / Beusterien 2009
Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem AE	-0,11 (SE=0,02)	Beusterien 2009

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej – Perspektywa płatnika publicznego

Parametr	VAN	BSC
Koszt leczenia z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	3,424	1,375
Efekt inkrementalny [QALY]	2,049	
<u>ICUR z RSS [PLN/QALY]</u>	[redacted]	[redacted]
<u>ICUR bez RSS [PLN/QALY]</u>	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywa płatnika publicznego, dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [redacted] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – Perspektywa wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy)

Parametr	VAN	BSC
Koszt leczenia z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	3,424	1,375
Efekt inkrementalny [QALY]	2,049	
<u>ICUR z RSS [PLN/QALY]</u>	[redacted]	[redacted]
<u>ICUR bez RSS [PLN/QALY]</u>	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy), dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [redacted] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów**Tabela 45. Wyniki analizy dodatkowej Wnioskodawcy. Analiza minimalizacji kosztów**

Parametr	VAN z RSS / bez RSS [PLN]	CAB z RSS / bez RSS [PLN]
Dawkowanie zgodnie z ChPL (Dzienna dawka: VAN=300 mg/d, CAB=140 mg/d)		
Roczny koszt terapii		
Wynik inkrementalny		
Dawkowanie na podstawie danych z badania ZETA i EXAM		
Roczny koszt terapii		
Wynik inkrementalny		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy przy uwzględnieniu zalecanych dawek porównywanych leków, stosowanie wandetanibu jest tańsze od stosowania kabozatynibu o [] w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS oraz [] w wariancie analizy bez uwzględnienia RSS.

Natomiast przy uwzględnieniu dawek na podstawie danych z badania ZETA i EXAM, stosowanie wandetanibu jest droższe od stosowania kabozatynibu o [] w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS oraz [] w wariancie analizy bez uwzględnienia RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR wyznaczonej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowane progowe ceny zbytu netto są jednakowe dla wariantu analizy z lub bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu dzielenia ryzyka, wartości te są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto preparatów Caprelsa.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy

Nazwa, postać i dawka, zawartość opakowania	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog ¹ , o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN] (zmiana względem wnioskowanej CZN z RSS / bez RSS)
Perspektywa płatnika publicznego	
Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl.	
Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl.	
Perspektywa wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy)	
Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl.	
Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl.	

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji, w populacji docelowej oraz z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę wariantów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Zgodnie z analizą Wnioskodawcy, ze względu na małe różnice w wynikach

¹ Aktualnie obowiązująca wysokość prog¹ kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 PLN/QALY (3 × 44 838 PLN; GUS 31/10/2017).

dla uwzględnionych perspektyw, w AWA przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 47. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
1a	% pacjentów przerywających leczenie przed progresją		
1b			
2a	Wartość użyteczności dla stanu po progresją	0,60	0,64
2b		0,68	
3a	Wartość użyteczności dla stanu przed progresją	0,80	0,84
3b		0,88	
4a	Roczny koszt monitorowania w PL (>1 rok)	1 788,91	3 577,81
4b		7 155,62	
5a	Roczny koszt monitorowania w PL (1 rok)	1 788,91	3 577,81
5b		7 155,62	
6a	Roczny koszt leczenia w stanie po progresji	593,30	1 186,59
6b		2 373,18	
7a	Roczny koszt leczenia w stanie przed progresją	593,30	1 186,59
7b		2 373,18	
8a	Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem AE (grupa VAN)	0,0008	0,0041
8b		0,0074	
9a	Koszt leczenia paliatywnego	2 794,87	5 589,74
9b		11 179,48	
10a	Koszt leczenia AE (grupa VAN)	334,21	668,42
10b		1 336,84	
11a	Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem AE (grupa BSC)	0,0000	0,0013
11b		0,0046	
12a	Koszt leczenia AE (grupa BSC)	100,64	201,28
12b		402,56	

Do największej zmiany wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu odmiennych wartości dotyczących odsetka pacjentów przerywających leczenie przed progresją (zmiana wartości ICUR o w zależności od przyjętego scenariusza – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Wyniki pozostałych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości nie różnią się o +/- 5% względem wyniku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez Wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.

Tabela 48. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz analizy wrażliwości	Perspektywa płatnika publicznego	
	ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
1a		
1b		

Wyniki analizy wariantów

W analizie wariantów oceniono wpływ zmiany przyjętych w analizie: rozkładów parametrycznych krzywych przeżycia dla OS oraz PFS; wartości użyteczności stanów zdrowia; horyzontu analizy, stóp dyskontowych oraz kosztów. Parametry wykorzystane w analizie wariantów Wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Parametry wykorzystane w analizie wariantów Wnioskodawcy

Wariant analizy	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
1	Stopa dyskontowa	Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 0%	Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5%
2		Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 0%	

Wariant analizy	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
3		Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 5%	
4	OS w grupie VAN	Weibull	LogNormal
5	OS w grupie BSC	LogNormal	Weibull
6	OS w grupie BSC	LogLogistic	Weibull
	OS w grupie VAN	LogLogistic	LogNormal
7	PFS w grupie BSC	LogNormal	Weibull
	OS w grupie BSC		Weibull
	PFS w grupie VAN		Weibull
	OS w grupie VAN		LogNormal
8	PFS w grupie BSC	LogLogistic	Weibull
	OS w grupie BSC		Weibull
	PFS w grupie VAN		Weibull
	OS w grupie VAN		LogNormal
9	Wartość użyteczności	ZETA + Fordham 2015	Badanie ZETA + Beusterien 2009
10		Fordham 2015	
11	Horyzont analizy	3 lata	20 lat
12		8 lat	
13	Koszt oznaczenia statusu mutacji genu RET	Brak uwzględnienia kosztu oznaczenia statusu mutacji genu RET	Uwzględnienie kosztu oznaczenia statusu mutacji genu RET

Tabela 50. Wyniki analizy wariantów Wnioskodawcy

Wariant analizy	Perspektywa płatnika publicznego	
	ICUR z RSS / bez RSS [PLN/QALY]	Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE dotyczących skuteczności, kosztów

oraz użyteczności. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji.



Rysunek 4. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza z RSS z perspektywy płatnika publicznego

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Wątpliwości dotyczące uwzględnionej w modelu populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Caprelsa (wandetanib) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu w porównaniu z BSC pochodzą z badania ZETA. Modelowanie krzywych przeżycia bez progresji choroby oparto o dane badania ZETA „wszystkich pacjentów z populacji ITT, z datą odcięcia 6 lipca 2011 rok” (w pracy Wells 2012 zaprezentowano wyniki obserwacji o medianie 24 miesięcy, przy dacie odcięcia danych na dzień 31 lipca 2009 roku).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Natomiast krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone na podstawie nieopublikowanych danych wszystkich pacjentów z populacji ITT, która otrzymała leczenie (Safety population), z datą odcięcia 7 września 2015 roku. Dane na temat bezpieczeństwa porównywanych terapii pochodzą z badania ZETA opublikowanej w pracy Wells 2012, dla całej populacji włączonej do badania ZETA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 20 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji zawierających dane dotyczących użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia. W związku z powyższym zdecydowano o przyjęciu w modelu wartości użyteczności zastosowanych w modelu centralnym - wartości użyteczności stanu zdrowia na podstawie wyników z kwestionariusza FACT-G (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – General) zastosowanego w badaniu ZETA (dane nieopublikowane) oraz pracy Beusterien 2009.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną jednokierunkową, wielokierunkową (analiza wariantów) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „efekty zdrowotne zostały oszacowane na podstawie wyników badania ZETA, stanowiącego główne źródło oszacowań parametrów klinicznych modelu. Ograniczeniem dla wnioskowania na podstawie tego badania jest umożliwienie pacjentom, u których wystąpiła progresja choroby dalszego stosowania wandetanibu (w przypadku ramienia VAN) oraz rozpoczęcia stosowania wandetanibu (w przypadku ramienia PLC) w fazie open-label, co spowodowało wystąpienie efektu crossover. Należy zaznaczyć, że podejście takie było podyktowane względami etycznymi i troską o pacjentów z grupy kontrolnej, umożliwiając im utrzymanie aktywnej terapii wobec braku innych możliwości terapeutycznych.

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wyniki analizy przeżycia w populacji ITT skorygowane o wpływ efektu crossover, uzyskane w ramach przeprowadzonych analiz wtórnych przeżycia:

- 44 (19%) pacjentów z ramienia leczonego wandetanibem oraz 58 (58%) z ramienia placebo otrzymywało dalsze leczenie wandetanibem w fazie *open-label* w badaniu ZETA. Dane o przeżyciu pacjentów (przebieg krzywej OS determinującej przeżycie) oszacowano na podstawie 8-letniego okresu obserwacji. W celu skorygowania wpływu efektu *crossover* na przeżycie całkowite wykorzystano metodę RPSFT – jednak nie udało się uzyskać istotnych statystycznie wyników tej korekcji;
- mediana PFS dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib nie została osiągnięta; jednak w oparciu o statystyczne modelowanie danych obserwowanych do 43. percentyla przewiduje się, że mediana PFS wynosi 30,5 miesiąca w tej grupie; dla grupy placebo osiągnięto medianę PFS, która wynosiła 19,3 miesiące. W konsekwencji dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do odciętych danych PFS zwiększa niepewność oszacowań.
- w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań dla oceny użyteczności wszystkich stanów zdrowia wykorzystanych w modelu w analizowanej populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizie wykorzystano wyniki badania ZETA [22] oraz Beusterien 2009

[29], natomiast w ramach analizy wariantów wykorzystano wyniki badania Fordham 2015 [28] dotyczącego populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny.

- koszt zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia są naliczane w modelu pacjentom jednorazowo. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych niższych niż 3 stopnia, co jednak nie miałyby znaczącego wpływu na wyniki analizy opłacalności z uwagi na niski udział kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w kosztach całkowitych.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Caprelsa (wandetanib) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (RRT) z obecną mutacją w genie RET w Polsce. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawcy uzasadnił wynikami badania ZETA wykazującymi istotną statystycznie przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W badaniu ZETA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wandetanibu na przeżycie całkowite w porównaniu placebo (odpowiada BSC). Należy jednak mieć na uwadze, że badanie ZETA zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę (HR= 0,46 [0,31; 0,69], ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy).

Projekt badania tj. możliwość stosowania wandetanibu u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby w ramieniu braku aktywnego leczenia badania ZETA uniemożliwia oszacowanie wpływu terapii wandetanibem na przeżycie całkowite. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS. Istnieje niepewność, co do rzeczywistego wpływu wandetanibu na przeżycie całkowite.

Populacja badania ZETA

Populacja wnioskowana różni się od populacji badania ZETA. Do badania ZETA włączono 331 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT. W procesie rejestracji EMA ustaliła wskazanie, przedstawione w ChPL Caprelsa, jako: leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, a więc zawężono populację, w stosunku badania ZETA, do pacjentów cierpiących na „agresywnego i objawowego RRT”. W analizie klinicznej Wnioskodawcy wskazano, iż spośród 331 pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym RRT, u 186 osób stwierdzono chorobę agresywną i objawową. Tym samym populacja wnioskowana stanowi subpopulację badania ZETA.

W analizach Wnioskodawcy podano, iż: „Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w ramieniu wandetanibu oraz w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla OS obejmujące czas od momentu randomizacji do śmierci pacjenta lub ostatniego pomiaru. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji ITT, która otrzymała leczenie (Safety population), z datą odcięcia 7 września 2015 roku.” Natomiast w modelu dostępnym w programie Microsoft Excel w arkuszu „Main Inputs” zawarta jest informacja, iż w analizie uwzględniono populację „EU label”. Na podstawie pracy ERG 2017, wykonanej na potrzeby oceny wandetanibu dokonywanej przez NICE, można wnioskować, że populacja „EU label” to pacjenci cierpiący na agresywnego i objawowego RRT (ang. patients with progressive and symptomatic disease), a więc stanowiący subpopulację badania ZETA.

Ze względu na możliwość kontynuowania terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby w ramieniu braku aktywnego leczenia badania ZETA (58% [58/100] pacjentów z grupy placebo rozpoczęło terapię wandetanibem po progresji choroby, w ramach fazy open-label badania), w modelu wykorzystano nieopublikowane wyniki skorygowane o wpływ efektu crossover z użyciem metody RPSFT (ang. Rank Preserving Structural Failure Time). W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy przedstawiono informację, że „Mimo użycia tej metody nie udało się istotnie statystycznie wyeliminować zakłócenia wynikającego z możliwości stosowania wandetanibu przez pacjentów z grupy placebo po wystąpieniu u nich progresji choroby (efekt crossover), zatem wszystkie wyniki modelu obarczone są niepewnością co do wpływu tego efektu na uzyskiwane w ramach analizy wyniki (eliminacja efektu crossover wpłynęłaby na poprawę wyników analizy na korzyść wandetanibu – zmniejszenie wartości parametru ICUR).”

Analitycy Agencji odnaleźli informację przedstawioną w raporcie ERG 2017, stanowiącą, iż w modelu przedłożonym NICE nie dokonano korekty wpływu efektu crossover z użyciem metody RPSFT, podejście takie zakończyło się niepowodzeniem - „The Sanofi submission states that whilst attempts had been made to adjust for this potential confounding in OS using the Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) approach, these were not successful”.

Należy dodać, iż u 19% [44/231] pacjentów w grupie przyjmującej wandetanib, u których stwierdzono progresję choroby, kontynuowała terapię wandetanibem. Nie jest jasne, czy w modelowaniu przeżycia całkowitego pacjentów na podstawie danych z ramienia wandetanibu dokonano korekty wpływu stosowania wandetanibu po stwierdzeniu progresji choroby dla ramienia wandetanibu. W uzgodnionym z Wnioskodawcą programie lekowym, jednym z kryteriów określającym czas leczenia jest: „moment progresji choroby”. Brak jest możliwości kontynuowania terapii po progresji choroby. W analizie uwzględniono wyniki zdrowotne tych pacjentów, lecz nie uwzględniono kosztów stosowania wandetanibu, u tych pacjentów po progresji choroby. Wpływu uwzględnienia ww. kosztów nie testowano w analizie wrażliwości. Nie testowano również wariantu analizy, w którym wykluczono wyniki zdrowotne pacjentów, którzy po progresji choroby kontynuowali terapię wandetanibem lub wariantu analizy, w którym uwzględniono koszty wandetanibu stosowanego po progresji choroby w fazie open-label badania ZETA.

Jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia wandetanibem zgodnie z uzgodnionym programem lekowy jest obecność mutacji w genie RET. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki pacjentów z badania ZETA niezależnie od stanu mutacji RET. Należy jednak zaznaczyć, iż wynik negatywny na obecność mutacji w genie RET uzyskano u 1% [2/231] pacjentów w grupie wadetanibu oraz u 6% [6/100] pacjentów w grupie placebo, wynik nieznany na obecność mutacji w genie RET charakteryzował 40% [92/231] pacjentów w grupie wadetanibu oraz u 44% [44/100] pacjentów w grupie placebo badania ZETA. Dokładny odsetek pacjentów z negatywnym statusem mutacji w genie RET nie jest znany.

Biorąc powyższe pod uwagę należy wskazać, że wyniki zdrowotne uwzględnione w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatora nie zostały określone na podstawie analizy klinicznej. Pochodzą one z nieopublikowanych źródeł, nie przedstawiono ich także w postaci wartości liczbowych wraz z miarami rozrzutu.

Struktura modelu

Opisany model w analizach Wnioskodawcy w prawidłowy sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowany do wnioskowanego programu lekowego.

Jednocześnie dostępny w programie Microsoft Excel model zrealizowany za pomocą silnika napisanego w VBA nie umożliwia w prosty sposób przeprowadzenia kalkulacji i modyfikacji formuł.

Komparator

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

Użyteczności

Zaproponowany sposób szacowania użyteczności nie uwzględnia spadku wartości użyteczności wraz z wiekiem pacjenta. Może to prowadzić do zawyżenia wartości użyteczności dla starszych pacjentów w modelu.

Analiza minimalizacji kosztów

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną, dla porównania wandetanibu z kabozatynibem, uzasadniając wybór wynikami porównania pośredniego, przedstawionego w analizie klinicznej, w którym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozatynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.

Interpretując wyniki analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawcy należy mieć na uwadze ograniczenia dotyczące porównania pośredniego (różnice między badaniami EXAM i ZETA, a także możliwość porównania technologii względem jednego punktu końcowego). Uwzględniony w analizie koszt kabozatynibu charakteryzuje niepewność. Należy jednak zauważyć, iż Wnioskodawca wykorzystał w analizie najlepsze dostępne dowody.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wandetanibu względem placebo otrzymano na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego, badania ZETA. Główne wyniki badania dla okresu obserwacji o medianie 24 miesięcy zostały opublikowane w pracy Wells 2012. Badanie ZETA zostało zarejestrowane, a wyniki opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT00410761). Sponsorem badania była firma AstraZeneca, która była podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Ocena badania ZETA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”) wskazuje iż, charakteryzowało się ono niejasnym, umiarkowanym do wysokiego, umiarkowanym i niskim ryzykiem błędu systematycznego, w zależności od rodzaju ocenianego błędu. Przy czym główny wpływ na ryzyko błędu systematycznego miała możliwość terapii wandetanibem po progresji choroby, zarówno w grupie przyjmującej w fazie zaślepionej placebo, jak i wandetanib.

Populacja badania ZETA

Ograniczenia dotyczące populacji badania ZETA przytoczono w rozdziale: 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

Użyteczność

W analizie uwzględniono wartości użyteczności zastosowane w modelu centralnym, wykorzystano wyniki badania Beusterien 2009, które dotyczyło wyznaczenia wartości użyteczności pacjentów cierpiących na czerniaka złośliwego, obejmujące danych o relacji stanu pacjenta przed progresją i po progresji choroby.

W badaniu ZETA przeprowadzono ocenę jakości życia przy pomocy skali FACT-G. W analizie klinicznej wskazano, że wyniki ogólne w skali FACT-G były zbliżone w grupie wandetanibu oraz grupie placebo. Nie przedstawiono danych liczbowych i szczegółowych wyników w odniesieniu do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane z terapią wandetanibem, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższe modelowane przeżycie całkowite związane ze stosowaniem wandetanibu. W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników zdrowotnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: analizę wyników symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych; analizę kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Do analizy nie załączono raportu z walidacji wewnętrznej.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W celu odszukania analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania wandetanibu w populacji wnioskowanej przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz medycznych (Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD, a także CEA Registry). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 rekomendacje, do których złożono analizy ekonomiczne (AWMSG 2014, SMC 2015 oraz NICE 2017). Nie zaprezentowano wyników analizy ekonomicznej przedstawionych w rekomendacji CADTH 2017.

Szacowany efekt zdrowotny, w odszukanych analizach, mieścił się w zakresie od 0,24 QALY do 1,64 QALY, w zależności od uwzględnionych parametrów i subpopulacji badania ZETA:

- AWMSG 2014: Δ QALY = 0,57;
- SMC 2015: Δ QALY = 0,71;
- CADTH 2017: Δ QALY w zakresie: [0,3; 0,42];

- NICE 2017:
 - model przygotowany przez Sanofi subpopulacja pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu oraz podwojeniem poziomu markerów CTN/CEA w okresie krótszym niż 24 miesiące $\Delta QALY = 1,36$
 - model przygotowany przez NICE, populacja ogólna: $\Delta QALY = 0,24$;
 - model przygotowany przez NICE, subpopulacja*: $\Delta QALY = 1,64$.

*Subpopulacja pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu oraz podwojeniem poziomu markerów CTN/CEA w okresie krótszym niż 24 miesiące (Restricted EU population); analiza dla PFS=log normal, OS=Gomperts dla obu opcji; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka; użyteczność dla stanu bez progresji oraz po progresji na podstawie wyników badania Fordham 2015 (odpowiednio 0,8 oraz 0,5).

Uzyskane wyniki zdrowotne w odnalezionych modelach są mniejsze, niż wyniki zdrowotne uzyskane w modelu przedstawionym Agencji tj. efekt inkrementalny = 2,049 QALY.

Autorzy analizy wskazują, iż „model złożony do NICE jest oparty o te same założenia z uwzględnieniem nowych danych dotyczących OS, na których oparto model wykorzystany w niniejszej analizie”. Nie odniesiono się do różnic w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych przedstawionych w pracy NICE 2017 oraz dla modelu przedłożonego Agencji.

Analicy Agencji odnaleźli informację przedstawioną w raporcie ERG 2017, stanowiącą, iż w modelu przedłożonym NICE nie dokonano korekty wpływu efektu crossover z użyciem metody RPSFT, podejście takie zakończyło się niepowodzeniem „The Sanofi submission states that whilst attempts had been made to adjust for this potential confounding in OS using the Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) approach, these were not successful”.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Wyniki modelu dotyczące EFS i OS zestawiono z wynikami badania ZETA. Wyniki przedstawiono w formie graficznej i tabelarycznej. Wyniki przedstawione w formie tabelarycznej zawierają błędne oznaczenie dla wskazanych parametrów (zestawienie wartości OS dla 24 mies. horyzontu oznaczono, jako wynik dla PFS z 24 mies. horyzontu).

Uzyskany w modelu odsetek przeżyć bez progresji oraz przeżycia całkowitego dla obu porównywanych grup jest spójny z wynikami pacjentów badania ZETA uwzględnionymi w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Caprelsa (wandetanib) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (RRT) z obecną mutacją w genie RET w Polsce. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania ZETA wykazującymi istotną statystycznie przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W badaniu ZETA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wandetanibu na przeżycie całkowite w porównaniu placebo (odpowiada BSC). Należy jednak mieć na uwadze, że badanie ZETA zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę (HR= 0,46 [0,31; 0,69], ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy).

Projekt badania tj. możliwość terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby w ramieniu braku aktywnego leczenia badania ZETA uniemożliwia oszacowanie wpływu terapii wandetanibem na przeżycie całkowite. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS. Istnieje niepewność, co do rzeczywistego wpływu wandetanibu na przeżycie całkowite.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywa płatnika publicznego, dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [REDACTED] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy), dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [REDACTED] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane z terapią wandetanibem, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższe modelowane przeżycie całkowite związane ze stosowaniem wandetanibu. W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników zdrowotnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

6. 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.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika za świadczenia zdrowotne związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa stosowanego zgodnie ze wskazaniami do stosowania – w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z obecną mutacją w genie RET.”

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2,5-letni horyzont czasowy (od lipca 2019 do grudnia 2021).

Scenariusze

Scenariusz istniejący

Założono brak refundacji produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (RRT). W scenariuszu tym żadna z aktywnych terapii nie jest finansowana ze środków publicznych. Pacjenci leczenia są za pomocą BSC.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Caprelsa (wandetanib) w leczeniu RRT, w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

W analizie przyjęto założenie, że w II połowie 2019 roku, włączonych do programu zostanie [redacted] mogących rozpocząć leczenie, natomiast w kolejnym roku leczonych będzie odpowiednio [redacted], a w 2021 roku wszyscy pacjenci z RRT, którzy kwalifikują się do leczenia, będą leczeni. Założenie to zostało przyjęte na podstawie analizy liczby osób rozpoczynających terapię w ramach innych, uruchamianych w ostatnich latach programów lekowych w obszarze chorób onkologicznych (dane NFZ dotyczące realizacji programów lekowych). W analizie założono również, że pacjenci będą napływać do programu lekowego systematycznie w ciągu roku.

Tabela 52. Wielkość populacji, w której produkt leczniczy Caprelsa będzie stosowany przy założeniu finansowania ze środków publicznych

Okres	% pacjentów włączonych do programu lekowego	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię wandetanibem w kolejnych latach			Liczba pacjentów ogółem leczonych wandetanibem w kolejnych latach		
		Wariant średni	Wariant minimalny	Wariant maksymalny#	Wariant średni	Wariant minimalny	Wariant maksymalny#
VII-XII 2019	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2020	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2021	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- w przypadku populacji maksymalnej przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie równa całkowitej populacji pacjentów z RRT tj. bez względu na stan mutacji genu RET - scenariusz ten odzwierciedla populację chorych zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego aktualnego na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją

Warianty analizy

W ramach niniejszej analizy przedstawiono 5 scenariuszy różniących się wielkością uwzględnionej populacji docelowej, a także założeniami dotyczącymi wielkości dziennej dawki produktu leczniczego Caprelsa stosowanej u pacjentów z RRT.

Wariantem najbardziej prawdopodobnym jest w niniejszej analizie scenariusz zakładający średnią/podstawową wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Wariantem minimalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest scenariusz 2, zakładający minimalną liczebność populacji. Wariantem maksymalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest scenariusz 3, zakładający maksymalną liczebność populacji.

Tabela 53. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika

Scenariusz	Populacja docelowa w kolejnych latach	Dzienna dawka wandetanibu
Scenariusz 1	średnia	średnia
Scenariusz 2	minimalna	
Scenariusz 3	maksymalna [#]	
Scenariusz 4	średnia	minimalna
Scenariusz 5		maksymalna

w przypadku scenariusza 3 przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie równa populacji pacjentów z RRT bez względu na stan mutacji genu RET (pacjenci RET+, RET- oraz z nieznanym statusem mutacji genu RET).

Tabela 54. Wielkość populacji, u której można zastosować terapię wandetanibem (wartości przyjęte w analizie)

Parametr	Pacjenci, u których produkt leczniczy Caprelsa może być zastosowany w kolejnych latach		
	VII-XII 2019	2020	2021
Populacja podstawowa	■	■	■
Populacja minimalna	■	■	■
Populacja maksymalna [#]	■	■	■

w przypadku populacji maksymalnej przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie równa całkowitej populacji pacjentów z RRT tj. bez względu na stan mutacji genu RET - scenariusz ten odzwierciedla populację chorych zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego aktualnego na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją



6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z obecną mutacją w genie RET.

W ramach niniejszej analizy w pierwszej kolejności oszacowano prognozowaną liczbę osób z rakiem tarczycy w Polsce w latach 2016-2021. Dane dotyczące liczby zachorowań na raka tarczycy (ICD-10: C73) oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Do oszacowania populacji pacjentów z RRT w Polsce wykorzystano odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące odsetka pacjentów z RRT w grupie pacjentów z rakiem tarczycy na podstawie wyników rejestrów: SEER, SCR, CRN a także rejestru Vermont Department of Health.

W analizie Wnioskodawcy udział pacjentów z RRT w grupie pacjentów z rakiem tarczycy przyjęto na podstawie średniej wyników z 7 włączonych do analizy badań. Oszacowano, że odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy wynosi [redacted].

Na podstawie powyższych danych, uwzględniając także prognozowaną liczbę zachorowań na raka tarczycy, oszacowano, że w okresie 2019-2021 zostanie zdiagnozowanych w Polsce najprawdopodobniej [redacted].

Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy przyjęto na podstawie danych z 4 badań prezentujących wyniki z bazy SEER, w której oceniano stan zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie średniej rocznej populacji docelowej, u której może zostać zastosowany wandetanib oraz liczby pacjentów, którzy w kolejnych latach mogliby rozpocząć leczenie wandetanibem w ramach programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto założenie zmiany parametru dotyczącego odsetka pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy [redacted], co wpływa na wielkość oszacowanej populacji docelowej.

Tabela 56. Oszacowanie liczebności populacji docelowej - podsumowanie

Parametr	Pacjenci, u których produkt leczniczy Caprelsa może być zastosowany w kolejnych latach		
	2019	2020	2021
Liczba pacjentów na podstawie chorobowości	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów na podstawie zapadalności	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja minimalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja maksymalna#	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- w przypadku populacji maksymalnej przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie równa całkowitej populacji pacjentów z RRT tj. bez względu na stan mutacji genu RET - scenariusz ten odzwierciedla populację chorych zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego aktualnego na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją

Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- koszt cyklu terapii wandetanibem,
- koszt wydania wandetanibu (koszt wizyt ambulatoryjnych),
- koszt kwalifikacji i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszt monitorowania BSC,
- koszt leczenia objawowego,
- koszt leczenia paliatywnego w ostatnim okresie życia pacjenta,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Tabela 57. Wnioskowana cena produktu leczniczego Caprelsa

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kalkulację kosztów związanych z programem lekowym, koszt leczenia pacjentów w ramach BSC, koszt leczenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz koszt leczenia paliatywnego uwzględnionych w analizie przeprowadzono z uwzględnieniem następujących założeń:

- koszt nabycia i wydania wandetanibu, diagnostyki i monitorowania terapii w programie lekowym naliczono do czasu wystąpienia progresji choroby (czas leczenia chorego modelowany jest krzywą PFS),
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest podobnie jak w ramach analizy ekonomicznej, tj. w pierwszym miesiącu terapii,
- koszt leczenia w ramach BSC w okresie stabilnym choroby oraz po wystąpieniu progresji choroby naliczono w każdym miesiącu przebywania w danym stanie. Rozkład kohorty wyznaczony został na podstawie przebiegu krzywych PFS oraz OS w modelu ekonomicznym.

W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet.

Tabela 59. Koszty leczenia RRT wykorzystane w analizie wpływu na budżet

Kategoria kosztowa		Koszt [PLN]
Koszt w ramach programu lekowego	kwalf kacja do terapii [PLN]	2 092,58
	monitorowania terapii [PLN/mies.]	298,15
Koszt leczenie w ramach BSC	wydania leku [PLN]	108,16
	leczenie przed progresją [PLN /mies.]	98,88 (127,51)*
	leczenie po progresji [PLN /mies.]	98,88 (127,51)*
	monitorowanie terapii [PLN /mies.]	226,04
Koszt leczenia działań niepożądanych	VAN [PLN]	668,42
	BSC [PLN]	201,28
Koszt leczenia paliatywnego [PLN]		5 589,74

* perspektywa płatnika publicznego perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Ze względu na to, iż świadczeniobiorca ponosi niewielkie wydatki związane z leczeniem w ocenianym wskazaniu (koszt współfinansowania farmakoterapii leczenia objawowego) wzrost wydatków z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorców będzie zbliżony do wyników analizy z perspektywy płatnika publicznego. W związku z tym poniżej zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	VII-XII.2019	2020	2020
Populacja docelowa	■	■	■
Populacja minimalna	■	■	■
Populacja maksymalna	■	■	■





6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2,5-letni horyzont czasowy (od lipca 2019 do grudnia 2021). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz dane MZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku. Szczegółowe informacje odnośnie do źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli 15 analizy ekonomicznej Wnioskodawcy str. 41.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca dokonał założenia, iż w pierwszym roku analizy [redacted], w drugim roku analizy [redacted] natomiast w trzecim roku analizy wszyscy pacjenci z RRT z populacji docelowej będą leczeni w ramach uzgodnionego programu lekowego. Powyższe założenie zostało przyjęte na podstawie analizy liczby osób rozpoczynających terapię w ramach innych, uruchamianych w ostatnich latach programów lekowych w obszarze chorób onkologicznych (dane NFZ dotyczące realizacji programów lekowych).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto brak interwencji (brak aktywnego leczenia), tj. BSC będącym aktualną praktyką w Polsce. Dodatkowo w analizie klinicznej i ekonomicznej dokonano porównania wandetanibu z kabozantynibem (produktu leczniczy Cometriq) przy założeniu finansowania obu produktów leczniczych ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C73 w latach 2015-2017 przedstawiała się następująco: <ul style="list-style-type: none"> • 2015 – 32 103 • 2016 – 34 232 • 2017 – 35 616. Wyżej wymienione dane dot. liczby pacjentów z rakiem tarczycy, natomiast brak danych nt. liczby pacjentów

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		z wnioskowanym rozpoznaniem, tj. agresywny, objawowy, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Caprelsa (wandetanib) w leczeniu RRT, w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

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

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z obecną mutacją w genie RET.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto brak interwencji (brak aktywnego leczenia), tj. BSC. Jest to podejście zgodne z aktualną praktyką w Polsce. Dodatkowo w analizie klinicznej i ekonomicznej dokonano porównania wandetanibu z kabozantynibem (produktu leczniczy Cometriq) przy założeniu finansowania obu produktów leczniczych ze środków publicznych.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz dane MZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusze skrajne

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Niepewności związane z przyjętymi założeniami i wartościami w modelu zostały omówione w rozdziałach powyżej.

6.4. Komentarz Agencji

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika za świadczenia zdrowotne związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa stosowanego zgodnie ze wskazaniami do stosowania – w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z obecną mutacją w genie RET.”

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto brak interwencji (brak aktywnego leczenia), tj. BSC. Jest to podejście zgodne z aktualną praktyką w Polsce.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz dane MZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków

W badaniach przy kwalifikacji do leczenia brak zakresów oznaczenia stężenia poszczególnych parametrów np.: potasu, wapnia, magnezu itd.

Tabela 74. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. Anelli Syrenicz Prezes Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego
Kryteria kwalifikacji	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Czas leczenia w programie	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Kryteria wyłączenia z programu	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Schemat dawkowania	Konieczność zmniejszenia dawki leku do 200 mg u chorych z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, które definiowane jest jako klirens kreatyniny >30 do < 50 ml/min.	Aprobuję
Badania przy kwalifikacji do leczenia ⁵ chorych.	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Monitorowanie leczenia	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję
Monitorowanie programu	Nie mam zastrzeżeń	Aprobuję

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Caprelsa (wandetanib) we wskazaniu: agresywny i objawowy, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <https://www.tlv.se/> oraz <http://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Caprelsa / vandetanib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, jedną rekomendacją negatywną, jedną rekomendację warunkową, dwie rekomendacje wskazujące na brak przedłożenia wniosku, w przedmiotowym wskazaniu, przez podmiot odpowiedzialny oraz rekomendacje IQWIG, w których uzyskanie dodatkowej korzyści rozważano w populacjach w zależności od wieku pacjenta.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do progresji podczas terapii wandetanibem (umiarkowaną korzyść kliniczną) oraz brak alternatywnej terapii w danej jednostce chorobowej lub niższy koszt od terapii aktywnym komparatorem – kabozantynibem (w zależności od daty wydania rekomendacji). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak wykazania efektywności kosztowej terapii wandetanibem. W rekomendacji warunkowej CADTH 2017 wskazuje się na warunek poprawy współczynnika kosztów-efektywności do akceptowalnego poziomu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Na stronie agencji NICE odnaleziono informację, iż planowana publikacja rekomendacji nastąpi 19 grudnia 2018 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10301> [dostęp 07.08.2018 r.]

Tabela 75. Rekomendacje refundacyjne dla Caprelsa / wandetanib

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2017	Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) rekomenduje finansowanie wandetanibu (Caprelsa) pod warunkiem poprawy współczynnika kosztów-efektywności do akceptowalnego poziomu. Finansowane powinno być leczenie pacjentów cierpiących na agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Leczenie należy kontynuować do progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Komisja przedstawiła ww. rekomendację w oparciu o umiarkowaną korzyść kliniczną wykazaną na podstawie istotnej klinicznie poprawie czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo i potrzebie bardziej efektywnych terapii w danej jednostce chorobowej. Komitet zauważył niepewność wpływu terapii wandetanibem na przeżycie całkowite oraz na jakość życia pacjentów, a także na możliwe do kontrolowania, lecz nie nieznaczące działania niepożądane. Jednakże, komitet dochodzi do wniosku, iż terapia wandetanibem nie może być uznana za kosztowo-efektywną przy wnioskowanej cenie preparatu.
TLV 2015	Agencja postanawia o włączeniu leku Caprelsa w dawce 100 mg i 300 mg do listy leków refundowanych. TLV wnioskuje, że Cometriq (kabozantynib) jest najbardziej odpowiednią opcją porównawczą dla preparatu Caprelsa (wandetan b). Preparat Cometriq jest również zatwierdzony do leczenia RRT. Stan nasilenia choroby pacjentów w badaniach rejestracyjnych dla ww. preparatów różnił się, lecz pomimo tego EMA w EPAR dla Cometriq 2013 wskazała, iż efekt dla kaboztynibu oraz wandetanibu był porównywalny. TLV dokonuje tej samej oceny. TLV szacuje, że Caprelsa jest opłacalną opcją leczenia, ponieważ efekt Caprelsa jest równoważny efektowi opcji porównawczej i jego cena jest o 20 procent niższa, zgodnie z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów.
AWMSG 2014	Wandetanib (Caprelsa) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu agresywnego i objawowego rdzeniastego raka tarczycy u pacjentów z nieoperacyjną lokalnie zaawansowaną lub z przerzutami chorobą. Efektywność kosztowa stosowania leku nie została wykazana. Jako komparator, w analizach przedłożonych do wniosku, wybrano najlepszą opieką wspomagającą (BSC).

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2013	Brak rekomendacji. Wnioskodawca nie przedłożył dokumentacji HTA do NCPE, dlatego też nie można udowodnić opłacalności kosztowej technologii.
HAS 2012	<p>Komitet ds. Przejrzystości zaleca włączenie do wykazu leków refundowanych preparatu Caprelsa we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z ChPL z poziomem refundacji wynoszącym 100%.</p> <p>Komitet pragnie dokonać ponownej oceny produktu po otrzymaniu wyników badania, które było podstawą wydania warunkowego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu tj. badania oceniającego efektywność kliniczną wandetanibu w zależności od występowania mutacji w genie RET. Komitet chciałby także uzyskać dane dotyczące statusu genu RET dla francuskich pacjentów leczonych wandetanibem.</p> <p>Korzyści dla zdrowia publicznego (ang. Public health benefit):</p> <p>Nie spodziewa się uzyskania korzyści dla zdrowia publicznego ze stosowania preparat Caprelsa w omawianym wskazaniu. W nieoperowalnej miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej chorobie nie ma dostępnych innych zatwierdzonych alternatywnych terapii lekowych, w rezultacie faktyczna korzyść z Caprelsa jest znaczna.</p> <p>Poprawa w rzeczywistej korzyści (ang. Improvement in actual benefit):</p> <p>Ze względu na wydłużenie czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo, lecz bez wykazanego wpływu na przeżycie całkowite; brak zarejestrowanej terapii alternatywnej oraz znaczącą częstość występowania działań niepożądanych (w tym wydłużenie odstępu QTc), komisja uważa, że Caprelsa (wandetanib) zapewnia niewielką poprawę w leczeniu agresywnego i objawowego rdzeniastego raka tarczycy u pacjentów z nieoperacyjną lokalnie zaawansowaną lub przerzutową chorobą.</p>
IQWIG 2012 / 2013	<p><u>IQWIG 2013 (uzupełnienie):</u></p> <p>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści (wandetan b w porównaniu z BSC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poniżej 65 roku życia: <ul style="list-style-type: none"> ○ pozytywne efekty - możliwość dodatkowej korzyści w zakresie: "znaczny" (czas do progresji bólu); ○ negatywne efekty - możliwość większej szkody – w zakresie "poważny" (AE CTCAE stopnia ≥ 3); Wskazanie większej szkody – w zakresie "znaczny" (wysypka skórna). • pacjenci wieku 65 lat i starsi: <ul style="list-style-type: none"> ○ pozytywne efekty – brak ○ negatywne efekty - Wskazówka większej szkody – w zakresie: "poważny" (AE CTCAE stopnia ≥ 3); Wskazanie większej szkody - w zakresie "znaczny" (wysypka skórna). <p>Dla młodszych pacjentów (<65 lat) istnieją pozytywne i negatywne efekty. Znacząca dodatkowa korzyść została zrównoważona większą szkodą w stopniu znacznym. Ponieważ dodatkowa korzyść opisuje opóźnienie choroby mierzone istotnymi dla pacjenta punktami końcowymi, nie jest ono całkowicie zneutralizowane przez główną i znaczną szkodę, lecz jest ona jedynie obniżona. W porównaniu z BSC istnieje nieznaczna dodatkowa korzyść z terapii wandetan b em dla młodszych pacjentów z agresywnym i objawowym RRT.</p> <p>W przypadku starszych pacjentów (≥ 65 lat) pozostają tylko negatywne skutki. Istnieje zatem możliwość mniejszej korzyści terapii wandetan b em w porównaniu z samym BSC dla starszych pacjentów z agresywnym i objawowym RRT.</p> <hr/> <p><u>IQWIG 2013 (ponowna ocena):</u></p> <p>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści:</p> <p>Wskazuje się na możliwą dodatkową korzyść (w niewie kim zakresie) na zachorowalność, objawy inne niż ciężkie / łagodne / czas do progresji bólu dla pacjentów poniżej 65 roku życia.</p> <p>Na podstawie dostępnych i możliwych do oceny wyników, pozytywny efekt pozostaje na poziomie wyniku dla pacjentów poniżej 65 roku życia. Efekt ten wskazuje na niewielką dodatkową korzyść dla punktu końcowego w kategorii "objawy inne niż poważne / nie ciężkie" (czas do progresji bólu). W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie ma dowodów na dodatkową korzyść na poziomie wyników. Gdy rozważy się dane dla podgrup, należy zauważyć, że ze względu na brak podlegających ocenie danych z analiz podgrup nie można zbadać, czy możliwe różnice efektach między punktami końcowymi, szczególnie w przypadku AE, są spójne.</p> <p>Poza nielicznymi wyjątkami, nie było dostępnych odpowiednich analiz dla wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych. Stąd nie można również wykluczyć większej szkodliwości wandetanibu. Ze względu na dużą niepewność dotyczącą niekorzystnych efektów terapii nie można również wykluczyć, że negatywne skutki przeważają nad pozytywnymi efektami.</p> <p>Opisane niepewności prowadzą do wniosku, że nie można uzyskać dowodów na dodatkowe korzyści wandetanibu + BSC w porównaniu z BSC w leczeniu agresywnego i objawowego RRT u pacjentów z nieresekcyjną, miejscowo zaawansowaną lub z przerzutową chorobą.</p> <hr/> <p><u>IQWIG 2012</u></p> <p>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści:</p> <p>Ze względu na niekompletność zawartości dokumentacji, brak jest dowodów na dodatkową korzyść terapii wandetanibem w porównaniu z odpowiednim komparatorem (BSC). Dlatego też nie ma również grupy pacjentów, dla których można uzyskać terapeutycznie istotną dodatkową korzyść.</p>
SMC 2012	Brak rekomendacji. W związku z brakiem przedłożenia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wniosku, wandetan b (Caprelsa) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu agresywnego i objawowego rdzeniastego raka tarczycy u pacjentów z nieoperacyjną lokalnie zaawansowaną lub z przerzutami chorobą.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 76. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Caprelsa, vandetanib, tabletki powlekane 100 mg 30 tabl, 5909990935437

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Chorwacja	0%	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Cypr	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Czechy	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Dania	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Estonia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Finlandia	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Francja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Islandia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Liechtenstein	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Litwa	100%	budżet szpitalny; indywidualna analiza zasadności terapii dla każdego pacjenta	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Łotwa	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Malta	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Niemcy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Portugalia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Rumunia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Słowacja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Słowenia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Węgry	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. http://www.aotm.gov.pl/www/komun_kat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/ [24.08.2018 r.]

Źródło: Wniosek refundacyjny

Tabela 77. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Caprelsa, vandetanib, tabletki powlekane 300 mg 30 tabl, 5909990935444

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Chorwacja	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Cypr	100%	brak ograniczeń refundacji	nie

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Dania	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Estonia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Finlandia	100%	budżet szpitalny; brak ograniczeń refundacji	nie
Francja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Islandia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Liechtenstein	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Litwa	100%	budżet szpitalny; indywidualna analiza zasadności terapii dla każdego pacjenta	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Łotwa	100%	budżet szpitalny; indywidualna analiza zasadności terapii dla każdego pacjenta	nie
Malta	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Niemcy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Portugalia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Rumunia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Słowacja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Słowenia	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Węgry	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie	nie dotyczy - brak w obrocie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikaty/wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [24.08.2018 r.]

Źródło: Wniosek refundacyjny

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Caprelsa 100 mg jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA, a Caprelsa 300 mg w 18 krajach (na 31 wskazanych). We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.07.2018, znak PLR.4600.548.2018 i PLR 4600.549.2018 (data wpłynięcia do AOTMiT 13.07.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437;
- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444.

Problem zdrowotny

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT; łac. carcinoma medullare glandulae thyroideae; ang. medullary thyroid cancer, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (malignant neoplasm of thyroid gland) – kod C.73 według ICD-10. W klasyfikacji nie wyodrębniono podtypów dla tej jednostki chorobowej [2, 3]. Rak rdzeniasty tarczycy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okółpęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę [31]. RRT zaliczany jest do grupy nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego, które stanowią rozrostowe choroby związane z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. W Polsce obserwuje ponad 1700 nowych przypadków rocznie. Zapadalność na nowotwory złośliwe tarczycy ogółem wynosi w przybliżeniu 7,3 / 100 000/rok u kobiet oraz 1,7 / 100 000/rok u mężczyzn. Mimo rozwoju onkologii i dostępnych metod wczesnego wykrywania złośliwych nowotworów tarczycy, umieralność z każdym rokiem wzrasta.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał brak leczenia (placebo) oraz kabozantynib (Cometriq®) w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w Polsce, brak jest innych refundowanych technologii medycznych. Obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

W świetle rekomendacji klinicznych kabozantynib jest technologią medyczną, która jest obecnie zalecana. Komparator przyjęty dla AKL, AE i BIA jest spójny.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (dane przedstawione w tabl. nr 13 w rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych") brak jest refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją (badanie ZETA), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wandetanibu względem placebo w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Uwzględniono również dodatkowe dane i wyniki dostępne w rejestrach badań klinicznych, Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa oraz w raporcie NICE z 2017 roku, a także wyniki analizy [redacted], która została dopiero złożona do publikacji (dane nieopublikowane).

Ponadto odnaleziono 2 badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną wandetanibu (Chougnat 2015 i Werner 2015) oraz 2 badania eksperymentalne dotyczące profilu bezpieczeństwa (Bastholt 2016) oraz skuteczności i bezpieczeństwa (Wells 2010) wandetanibu. W analizie uwzględniono także wyniki badania randomizowanego porównującego [redacted]

W badaniu ZETA wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena centralna oraz ocena przez badaczy lokalnych, z lub bez uwzględnienia danych z fazy otwartej), a także w subpopulacji pacjentów z agresywną i objawową chorobą. Korzystny wpływ wandetanibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. Wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, kontroli choroby, biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub $\geq 50\%$ redukcja wyjściowego poziomu CEA), a także istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nasilenia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby.

W ramach przeprowadzanej dla wandetanibu i kabozantynibu oceny NICE również przeprowadziła porównanie pośrednie wandetanibu z kabozantynibem. W analizie NICE wykonano i przedstawiono wyniki porównania pośredniego wandetanibu i kabozantynibu, które przeprowadzono metodą sieciową. W analizie uwzględniono wyniki badania ZETA dla podgrupy pacjentów z progresją i objawami choroby, a także wyniki badania EXAM. Wskazano, że wandetanib oraz kabozantynib charakteryzują się generalnie podobną skutecznością.

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

Wobec braku bezpośrednich dowodów porównujących wandetanib i kabozantynib przeprowadzono porównanie pośrednie. Analiza ta sugeruje, że wpływ obu leków na PFS jest zasadniczo podobny, jednakże ze względu na brak porównania head to head przedstawione wyniki powinny być interpretowane ostrożnie

Zastosowanie wandetanibu nie wiązało się z uzyskaniem istotnych korzyści dla OS w porównaniu z placebo, aczkolwiek zastosowanie leku powodowało częste AE.

Brak opublikowanych wyników dotyczących jakości. Podsumowanie oceny jakości życia przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE. Autorzy tego raportu wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu obu ocenianych terapii na jakość życia pacjentów. W przypadku wandetanibu do oceny jakości życia wykorzystano skalę FACT-G, natomiast w badaniu dotyczącym kabozantynibu posłużono się skalą MDASI Thyroid Module, oceniającą nasilenie objawów choroby takich jak ból, zmęczenie, nudności, biegunka oraz nastroj.

Analiza bezpieczeństwa

Wandetanib w porównaniu z placebo nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększenie ryzyka zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych (AE), natomiast zwiększa istotnie statystycznie ryzyko przerwania terapii z powodu AE, konieczności redukcji dawki z powodu AE, utraty z powodu AE, ciężkich AE, AE ogółem, AE co najmniej 3 stopnia, a także działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza). Wykazano, że wandetanib w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wysokiego stopnia (co najmniej 3 stopień) takich jak biegunka, nadciśnienie oraz wydłużenie odstępu QT. W grupie placebo względem grupy wandetanibu obserwowano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko bólu pleców oraz omdleń co najmniej 3 stopnia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Caprelsa (wandetanib) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (RRT) z obecną mutacją w genie RET w Polsce.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania ZETA wykazującymi istotną statystycznie przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W badaniu ZETA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wandetanibu na przeżycie całkowite w porównaniu placebo (odpowiada BSC). Należy jednak mieć na uwadze, że badanie ZETA zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę (HR= 0,46 [0,31; 0,69], ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy).

Projekt badania tj. możliwość terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby w ramieniu braku aktywnego leczenia badania ZETA uniemożliwia oszacowanie wpływu terapii wandetanibem na przeżycie całkowite. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS. Istnieje niepewność, co do rzeczywistego wpływu wandetanibu na przeżycie całkowite.

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę wandetanibu nad BSC w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w zakresie przeżycia wolnego od progresji, w populacji docelowej oraz z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowane ceny progowe przedstawiono w rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywa płatnika publicznego, dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [redacted] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie wandetanibu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy), dla porównania wandetanib vs BSC wyniósł [redacted] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane z terapią wandetanibem, natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższe modelowane przeżycie całkowite związane ze stosowaniem wandetanibu. W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników zdrowotnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika za świadczenia zdrowotne związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa stosowanego zgodnie ze wskazaniami do stosowania – w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy.”

[redacted]

[redacted]

Należy mieć na uwadze, że 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. Ponadto 59% pacjentów uczestniczących w badaniu ZETA miało potwierdzoną obecność mutacji w genie RET.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto brak interwencji (brak aktywnego leczenia), tj. BSC. Jest to podejście zgodne z aktualną praktyką w Polsce.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz dane MZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku.

Jednocześnie Wnioskodawca nie uwzględnił w modelu kosztu oznaczenia stanu genu RET – badanie przy kwalifikacji do leczenia, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, jedną rekomendacją negatywną, jedną rekomendacją warunkową, dwie rekomendacje wskazujące na brak przedłożenia wniosku, w przedmiotowym wskazaniu przez podmiot odpowiedzialny oraz rekomendacje IQWIG, w których uzyskanie dodatkowej korzyści rozważano w populacjach w zależności od wieku pacjenta.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do progresji podczas terapii wandetanibem (umiarkowaną korzyść kliniczną) oraz brak alternatywnej terapii w danej jednostce chorobowej lub niższy koszt od terapii aktywnym komparatorem – kabozatynibem (w zależności od daty wydania rekomendacji). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak wykazania efektywności kosztowej terapii wandetanibem. W rekomendacji warunkowej CADTH 2017 wskazuje się na warunek poprawy współczynnika kosztów-efektywności do akceptowalnego poziomu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; 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). 	NIE	<p>Agencja przychyliła się do uwag Wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> „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).” „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 (...) właściwe jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej w horyzoncie dożywoć.
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> wariantu analizy, w którym uwzględniono koszty wandetanibu stosowanego po progresji choroby w fazie open-label badania ZETA (Wells 2012). 	NIE	<p>Komentarz przedstawiono w rozdziale 5.3.1. "Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy".</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza ekonomiczna:

Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Elisei 2013** Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS et al. Cabozantin b in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
- Massicotte 2013** Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, et al. 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 Jun;98(6):2401-8.
- Miles 2017** Miles DR, Lacy SA, Wada DR, Milwee S, Yaron Y, Nguyen LT. Assessment of cabozantin b treatment on QT interval in a phase 3 study in medullary thyroid cancer: evaluation of indirect QT effects mediated through treatment-induced changes in serum electrolytes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Aug;80(2):295-306
- NCT00410761** NCT00410761 – ClinicalTrials.gov - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00410761?cond=00410761&rank=1§=X4301256> [dostęp: 24.01.2018]
- NCT00704730** NCT00704730 – ClinicalTrials.gov - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730?cond=NCT00704730&rank=1> [dostęp: 24.01.2018]
- NICE** NICE. Cabozantinib and vandetanib for treating unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer [ID56] In development [GID-TA10082] - <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10082> [dostęp: 16.02.2018]
- Schlumberger 2017** Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Sep 22. doi: 10.1093/annonc/mdx479.
- Sherman 2016** Sherman SI, Clary DO, Elisei R, Schlumberger MJ, Cohen EE et al. Correlative Analyses of RET and RAS Mutations in a Phase 3 Trial of Cabozantinib in Patients With Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Cancer*. 2016 Dec 15;122(24):3856-64.
- Wells 2012** Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2012** AHS. Alberta Health Services. Targeted therapy for locally advanced unresectable for metastatic medullary thyroid carcinoma. Clinical practice guideline endo-002. Version 1. November 2012.
- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Recommendation Advice No: 2514 – September 2014. Vandetanib (Caprelsa®) 100 mg and 300 mg film-coated tablets. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=1474> [dostęp: 14.08.2018]
- CADTH 2017** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert review committee (pERC). Final Recommendation for Vandetanib (Caprelsa) for Medullary Thyroid Cancer pERC Meeting: January 19, 2017; pERC Reconsideration Meeting: March 16, 2017. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_vandetanib_caprelsa_mtc_fn_rec.pdf [dostęp: 14.08.2018]
- Elisei 2013** Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS et al. Cabozantin b in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
- Grande 2016** Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, et al. Consensus on 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). *Clin Transl Oncol* 2016;18(8):769-75.
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE. OPINION 20 June 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/caprelsa_ct_12099.pdf [dostęp: 14.08.2018]
- Herman 2013** Herman K, Jarzab M. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Nowotwory tarczycy; str. 389-401 w: Krzakowski M (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom I. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. - http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20ukladu%20wewnatrzwydzielniczego.pdf [dostęp: 6.09.2018]

	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG 2013 (uzupełnienie) Addendum to Commission A13-09 (Vandetanib [Re-assessment of benefit according to § 35a, Paragraph 5b, Social Code Book V])1 Addendum. IQWiG Reports – No. 184. Addendum to Commission A13-09. 7 August 2013
IQWiG 2012 / 2013	IQWiG 2013 (ponowna ocena) Vandetanib – Re-assessment of benefit according to § 35a, Paragraph 5b, Social Code Book V1. Extract. IQWiG Reports – Commission No. A13-09. Version 1.0. 13 June 2013 IQWiG 2012 Vandetanib –Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1. Extract. IQWiG Reports - Commission No. A12-09. 13.06.2012.
Jarząb 2016	Jarząb B, Dedecjus M, Handkiewicz-Junak D et al. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Aktualizacja Rekomendacji Polskich Towarzystw Naukowych przygotowana z inicjatywy Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych zatwierdzona w wersji ostatecznej w dniach 16–28 listopada 2015 r. przez Komitet Naukowy V Konferencji „Rak Tarczycy i inne nowotwory złośliwe układu wydzielania wewnętrznego”, organizowanej w dniach 14–17 listopada 2015 r. w Wiśle. Endokrynologia Polska 2016; 67 (1).
Jarząb 2018	Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. Endokrynologia Polska 2018;69(1):34-74.
Medexpress.pl.	Medexpress.pl. Powstaną nowe zalecenia dotyczące leczenia raka tarczycy u dzieci i raka rdzeniastego tarczycy. 2016-04-27 - http://www.medexpress.pl/powstana-nowe-zalecenia-dotyczace-leczenia-raka-tarczycy-u-dzieci-i-raka-rdzeniastego-tarczycy/63845 [dostęp: 7.09.2018]
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma. Version 2.2017- May 17, 2017. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [dostęp: 6.09.2018]
NCPE 2013	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Vandetan b (Caprelsa®) for the treatment of aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. Rapid Review. Completed 03/07/2013. http://www.ncpe.ie/drugs/vandetanib-caprelsa/ [dostęp: 14.08.2018]
Pacini 2012	Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii110–vii119, 2012. http://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations [dostęp: 6.09.2018]
Perros 2014	Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.
Piwońska-Solska 2013	Piwońska-Solska B. Rak tarczycy. Medycyna Praktyczna 2013 - https://onkologia.mp.pl/chorobynewotworowe/80768,rak-tarczycy [dostęp: 15.01.2018]
Salama 2014	Salama JK, Golden DW, Yom SS, et al. ACR Appropriateness Criteria® thyroid carcinoma. Oral Oncol. 2014 Jun;50(6):577-86.
Schlumberger 2012	Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Eur Thyroid J 2012;1:5-14.
SMC 2012	Scottish Medicines Consortium. (SMC). Statement of Advice. vandetan b (Caprelsa®) 100 mg / 300mg film coated tablets (No. 797/12). 04 May 2012 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2467/vandetanib_caprelsa_non_submission_final_may_2012_for_website.pdf [dostęp: 14.08.2018]
TLV 2015	Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket. Caprelsa (vandetan b) ingår i högkostnadsskyddet. BESLUT. Datum: 2015-08-27, Diarienummer: 01169/2015. https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac30457/1510316361786/Bes150827-caprelsa.pdf [dostęp: 14.08.2018]
Trigo 2014	Trigo JM, Capdevila J, Grande E, Grau J, Lianes P. Spanish Society for Medical Oncology. Thyroid cancer: SEOM clinical guidelines. Clin Transl Oncol. 2014 Dec;16(12):1035-42.
Wells 2015	Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25(6):567-610.
WHO 2012	International Agency for Research on Cancer. WHO. GLOBOCAN 2012 - http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx [dostęp: 6.09.2018]
Wojciechowska 2012	Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie - http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 6.09.2018]
Pozostałe publikacje	
AWA Cometriq – Zlecenie 53/2015 w BIP AOTMiT	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 53/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/053/AWA/053_AWA_OT_4351_14_Cometriq_rak_tarczycy_29.05.2015.pdf [dostęp: 14.08.2018]

Beusterien 2009	Beusterien K, Szabo S, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. <i>British Journal of Cancer</i> 2009;101(3):387-389.
ChPL Caprelsa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf [dostęp: 14.08.2018]
ChPL Cometriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cometriq http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf [dostęp: 14.08.2018]
ERG 2017	Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, Kaltenthaler E, Wong R, Wadsley J, Moss L, Balasubramanian S. Cabozantin b and vandetanib for treating unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence, 2017.
Fordham 2015	Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Patient Preference & Adherence</i> 2015;9: 1561-1572.

