



Rekomendacja nr 86/2018

z dnia 1 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)“

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)“

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. Analizę skuteczności oparto o 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. Zgodnie z uzyskanymi wynikami u pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo zaobserwowano statystycznie istotne: niższe ryzyko progresji choroby, wyższe prawdopodobieństwo zaobserwowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby, wyższe prawdopodobieństwo normalizacji lub $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego poziomu kalcytoniny, wyższe prawdopodobieństwo normalizacji lub $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego poziomu CEA, wydłużeniem czasu do nasilenia bólu. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wandetanibu na przeżycie całkowite w porównaniu z placebo. Projekt badania zakładał możliwość stosowania wandetanibu u pacjentów stosujących placebo u których wystąpiła progresja choroby. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera. Zgodnie z analizą bezpieczeństwa u pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo zaobserwowano między innymi statystycznie istotne wyższe ryzyko: przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, redukcji dawki spowodowanej



zdarzeniami niepożądanymi, zaprzestania/zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, wystąpienia działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza).

Zgodnie z analizą ekonomiczną nawet po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka wartość ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że 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. Dokładny odsetek pacjentów z negatywnym statusem mutacji w genie RET nie jest znany. Dlatego też przedstawiony wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika. Wszystkie odnalezione zalecenia i wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (wandetanib i/lub kabozantynib) w terapii pacjentów z progresją choroby lub objawowym, nieoperacyjnym RRT. Dlatego też Prezes Agencji biorąc je pod uwagę, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. Jednakże mając na względzie ograniczenia dotyczące przedstawionych analiz, wnioskodawca powinien przedstawić propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który to pozwalałby zmniejszyć niepewność przedstawionych wyników np. poprzez mechanizmy oparte o *capping* bądź też uwzględniające uzyskane wyniki.

Ponadto Prezes Agencji podobnie jak Rada uważa, że z kryteriów włączenia do programu należy usunąć warunek obecności mutacji genu RET, za czym przemawiają rekomendacje towarzystw naukowych i opinie ekspertów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

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.

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.

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. Szacuje się, iż prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia z rakiem rdzeniastym wynosi około 65%.

Alternatywna technologia medyczna

W świetle rekomendacji klinicznych za technologię alternatywną należy uznać kabazotynib (nie jest aktualnie refundowany). Niemniej jednak zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia brak jest refundowanych technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analiz wnioskodawca jako komparator przyjął najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*), co należy uznać za wybór zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wandetanib jest inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonna 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Caprelsa jest wskazany:

- w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. Medullary Thyroid Cancer -MTC).
- 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

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę skuteczności oparto o 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. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Do badania włączono łącznie 331 pacjentów. 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 celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne.

W ramach przedstawionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania ZETA u pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo zaobserwowano statystycznie istotne:

- Niższe o 54% ryzyko progresji choroby lub zgonu w ocenie centralnej przez niezależnych badaczy przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące – HR=0,46 (95% CI: 0,31; 0,69), mediana PFS w grupie pacjentów przyjmujących placebo wynosiła 19,3 miesiąca. Natomiast w przypadku pacjentów leczonych wandetanibem mediana PFS nie została osiągnięta (wynik przewidywany w oparciu o model Weibull'a wynosił 30,5 miesiąca)
- Ponad trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo zaobserwowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RB=3,46 (95% CI: 2,10; 5,91), a NNT= 4 (95% CI: 3; 5);
- Wyższe o 22% prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby – RB=1,22 (95% CI: 1,08; 1,42), a NNT=7 (95% CI: 4; 17)
- Ponad 23-krotne wyższe prawdopodobieństwo normalizacji lub $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego poziomu kalcytoniny – RB=23,09 (95% CI: 8,17; 67,74), a NNT=2 (95% CI: 2;2)
- Prawie 26-krotne wyższe prawdopodobieństwo normalizacji lub $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego poziomu CEA – RB=25,76 (95% CI: 7,32; 94,06), a NNT=3 (95% CI: 2;3)
- Wydłużeniem o ok 4,6 miesiąca czasu do nasilenia bólu – 7,85 msc vs 3,25 msc, a HR=0,61 (95% CI: 0,43; 0,87).

W badaniu ZETA nie wykazano różnic pomiędzy pacjentami leczonymi wandetanibem, a pacjentami przyjmującymi placebo w zakresie przeżycia całkowitego.

Dodatkowo w badaniu ZETA przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniając wpływ różnych czynników na uzyskany wynik w zakresie PFS. Ryzyko pozostało istotnie statystycznie niższe u pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu z pacjentami w przypadku analizy:

- ITT - ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania
- ITT – ocena badaczy w ośrodku
- [redacted]
- PP – ocena centralna przez niezależnych badaczy
- ITT (model Cox'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy
- ITT (model Whitehead'a) – ocena centralna przez niezależnych badaczy

- Uwzględniając pacjentów z pozytywnym i nieznaną obecnością mutacji RET
- Uwzględniając pacjentów z agresywną i objawową chorobą:
 - ITT – ocena centralna przez niezależnych badaczy
 - ITT- ocena centralna z wyłączeniem fazy otwartej badania
 - ITT – ocena badaczy w ośrodku

[Redacted text block]

Wynik w zakresie PFS w odróżnieniu do analizy głównej nie był istotny statystycznie biorąc pod uwagę:

- Pacjentów z negatywnym statusem mutacji RET;
- Pacjentów z agresywną i/lub objawową chorobą w podgrupie pacjentów opisanych jako:

[Redacted text block]

W przypadku odpowiedzi na leczenie analiza wrażliwości wykazała na wyższe prawdopodobieństwo jej uzyskania w przypadku:

- [Redacted text];
- Sporadycznego typu nowotworu
- Pacjentów z mutacją RET oraz gdy jej status nie był znany;
- Niezależnie od obecności mutacji M918T;
- RRT agresywny i objawowy bez fazy open-label (analiza ITT)
- Pacjentów z agresywną lub/i objawową chorobą opisanych jako:
 - Tylko progresja
 - Objawy i progresja

Wynik w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie w odróżnieniu do analizy głównej nie był istotny statystycznie biorąc pod uwagę:

- pacjentów z dziedzicznym nowotworem;
- Pacjentów bez mutacji RET
- Pacjentów z agresywną lub/i objawową chorobą opisanych jako:
 - Brak progresji i brak objawów
 - Tylko objawy

[Redacted text block]

W odniesieniu do jakości życia 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.

Bezpieczeństwo

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.

Zgodnie z wynikami badania ZETA u pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo zaobserwowano między innymi statystycznie istotne:

- Ponad trzykrotnie wyższe ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – RR=3,11 (95% CI: 1,96; 5,11), a NNH=4 (95% CI: 3; 5);
- Prawie jedenastokrotnie wyższe ryzyko redukcji dawki spowodowanej zdarzeniami niepożądanymi – RR=11,71 (95% CI: 4,10; 34,66), a NNH=4 (95% CI: 3; 5);
- Czterokrotnie wyższym ryzykiem zaprzestania/zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – RR=4,00 (95% CI: 1,35; 12,24), a NNH=11 (95% CI: 7; 37);
- Ponad dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń – RR=2,34 (95% CI: 1,39; 4,05), a NNH=6 (95% CI: 4; 13)
- Wyższe o 10% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – a RR=1,10 (95% CI: 1,04; 1,19);
- Wyższe o 61% ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem (zdarzenia ocenione jako związane z leczeniem VAN w ocenie badacza) – RR=1,61 (95% CI: 1,39; 1,93), a NNH= 3 (95% CI: 3; 4);
- Dla zdarzeń ≥ 3 stopnia:
 - ponad dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego ogółem – RR=2,29 (95% CI: 1,62; 3,34), a NNH=4 (95% CI: 3; 6);
 - ponad pięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia biegunki – RR=5,36 (95% CI: 1,46; 20,26), a NNH=12 (95% CI: 8; 34);
 - prawie 18 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia – RR=17,62 (95% CI: 1,87; 171,76), a NNH=12 (95% CI: 8; 21);
 - prawie 8 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT – RR=7,71 (95% CI: 1,36; 45,21), a NNH=15 (95% CI: 9; 55);
 - niższe o 86% ryzykiem wystąpienia bólu pleców – RR=0,14 (95% CI: 0,02; 0,99), a NNT=39 (95% CI: 13; 5587);
 - niższe o 91% ryzykiem wystąpienia omdlenia – RR=0,09 (95% CI: 0,01; 0,95), a NNT= 44 (95% CI: 15; 292).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie:

- Ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Dla zdarzeń ≥ 3 stopnia:
 - Zmęczenia
 - Zmniejszenia apetytu;
 - Wysypki;
 - Osłabienia;
 - Duszności.

Zgodnie z ChPL do najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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. 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 Chougnet 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.

Analizę bezpieczeństwa wandetanibu przedstawiono w 3 pracach (Bastholt 2016, Chougnet 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 Chougnet 2015.

Ze względu na brak badań klinicznych typu head-to-head, które umożliwiłyby porównanie bezpośrednio 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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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.
- 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, jednakże mogło to być spowodowane projektem badania – II faza typu open-label.
- 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 nastrój.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który dla pacjentów, w przypadku ocenianego wskazania, odpowiada horyzontowi dożywności.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - z uwzględnieniem RSS;
 - bez uwzględnienia RSS

- z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] z uwzględnieniem RSS;
 - [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

- Perspektywa płatnika publicznego
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. – [redacted] PLN;
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. – [redacted] PLN;
- Perspektywa wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy)
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. – [redacted] PLN;
 - Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. – [redacted] PLN.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości 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.

Ograniczenia

Największy wpływ na wiarygodność przedstawionych wyników ma fakt, iż w badaniu ZETA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania wandetanibu na przeżycie całkowite w porównaniu placebo (odpowiada BSC). 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.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 nieznaný 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;

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad BSC.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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). W analizie przyjęto 2,5-letni horyzont czasowy (od lipca 2019 do grudnia 2021). W ramach przedstawionej analizy wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Caprelsa może być zastosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

- VII-XII 2019 – [redacted] pacjentów;
- 2020 r. – [redacted] pacjentów;
- 2021 r. – [redacted] pacjentów.

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.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników wpływa fakt iż 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 vandetanibem w ramach uzgodnionego programu lekowego. Ponadto 59% pacjentów uczestniczących w badaniu ZETA miało potwierdzoną obecność mutacji w genie RET.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Dlatego też za zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował dodatkowe narzędzia np. instrument uwzględniający ograniczenia zużycia zasobów bądź też uwzględniający uzyskane wyniki.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Polska Grupa ds. Nowotworów Endokrynnych / PTEndo – Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTEndo/PGN) 2018;
- European Thyroid Association (ETA) 2012
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018;
- British Thyroid Association (BTA) 2014;
- Spanish Society of Endocrinology / Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (SSE) 2015;
- The Spanish Society of Medical Oncology (SSMO) 2014;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Thyroid Association (ATA) 2015;
- American College of Radiology (ACR) 2014;
- Alberta Health Services (AHS) 2012.

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).

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 rekomendacje pozytywne:
 - Tandvårds-Läkemedelförmånsverket (TLV) 2015
 - Haute Autorité de santé (HAS) 2012
- 1 warunkową:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 – Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) rekomenduje finansowanie wandetanibu (Capresla) 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.
- 1 negatywną:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014 – zgodnie z rekomendacją 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).
- 2 rekomendacje wskazujące na brak przedłożenia wniosku, w przedmiotowym wskazaniu:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2013
 - Scottish Medicine Consortium (SMC) 2012
- W rekomendacji Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) uzyskanie dodatkowej korzyści rozważano w populacjach w zależności od wieku pacjenta. 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 wandetanibem dla młodszych pacjentów z agresywnym i objawowym RRT. W przypadku starszych pacjentów (≥ 65 lat) pozostają tylko negatywne skutki. Istnieje zatem możliwość mniejszej korzyści terapii wandetanibem w porównaniu z samym BSC dla starszych pacjentów z agresywnym i objawowym RRT.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Caprelsa 100 mg jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy), a Caprelsa 300 mg w 18 krajach (Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy). Łącznie obie te prezentacje finansowane są w 5 krajach

o podobnym do Polski PKB *per capita*: Grecja, Litwa, Łotwa, Słowacja, Węgry. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 12.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.548.2018; PLR 4600.549.2018), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl. EAN 5909990935437; Caprelsa (wandetanib), tabletki powlekane, 300 mg, 30 tabl. EAN 5909990935444 w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie oceny leku Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie oceny leku Caprelsa (wandetanib) w ramach programu lekowego „Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”
2. Raport nr OT.4331.20.2018. 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