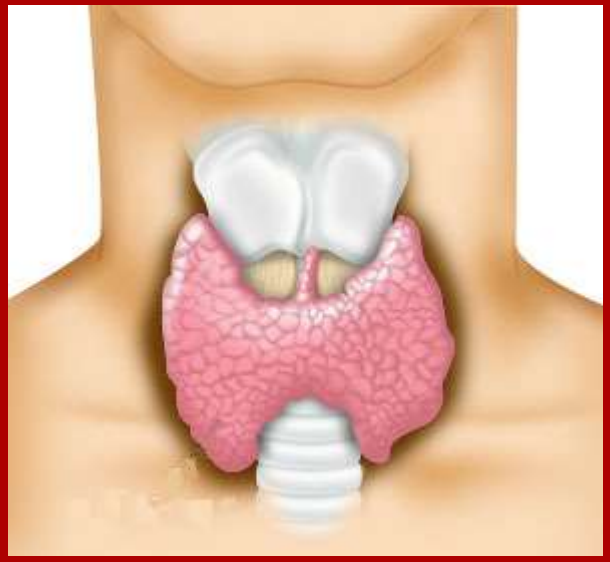
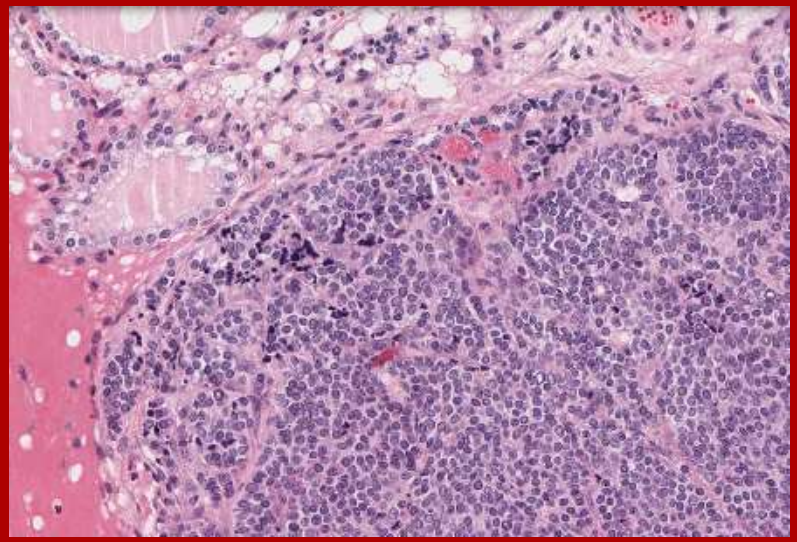
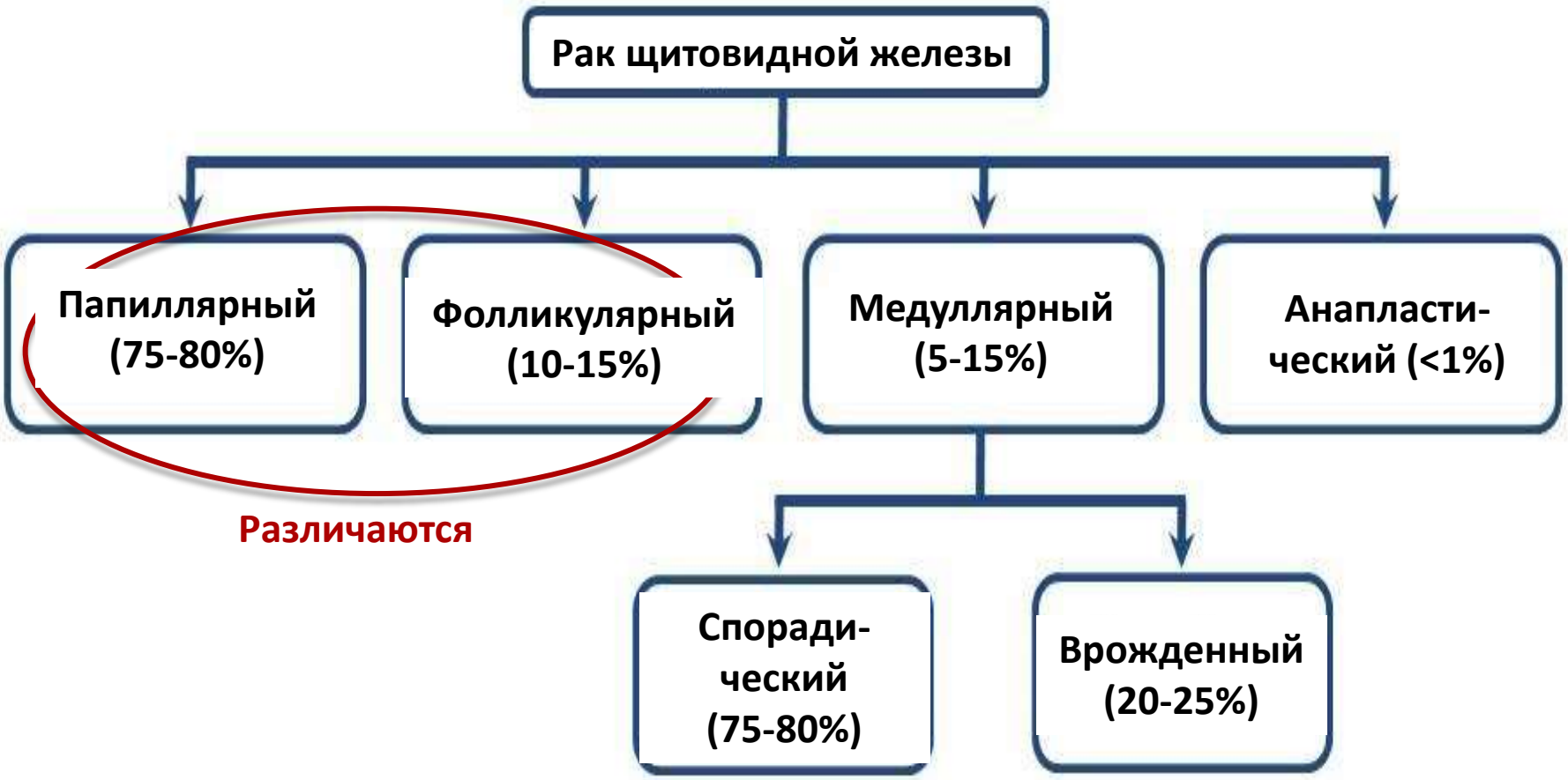




Клинико-экономические аспекты терапии медуллярного рака щитовидной железы.

П.И. Шабалкин, к.м.н., секретарь профильной комиссии по специальности «Онкология» Минздрава России, Москва.

Рак щитовидной железы имеет три основных субтипа, и медуллярный рак сильно отличается от других



http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailedguide/thyroid-cancer-what-is-thyroid-cancer

Медуллярный рак щитовидной железы: статистика

- Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) развивается из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы [1]
- На его долю приходится 3-4 % всех раков щитовидной железы и > 13% всех раков щитовидной железы ежегодно[2]
- Во всем мире в 2012 году: 298 000 (рассчитано)[3]
  - Северная Америка: 57 838 (согласно оценкам, 2000 новых случаев в год)
  - Южная Америка: 22 462
  - Европа: 52 956 (согласно оценкам, 1750 новых случаев в год)
  - Азия: 144 479
  - Океания: 3213
  - Россия: до 1000 (2,7 % от всех случаев РЩЖ)

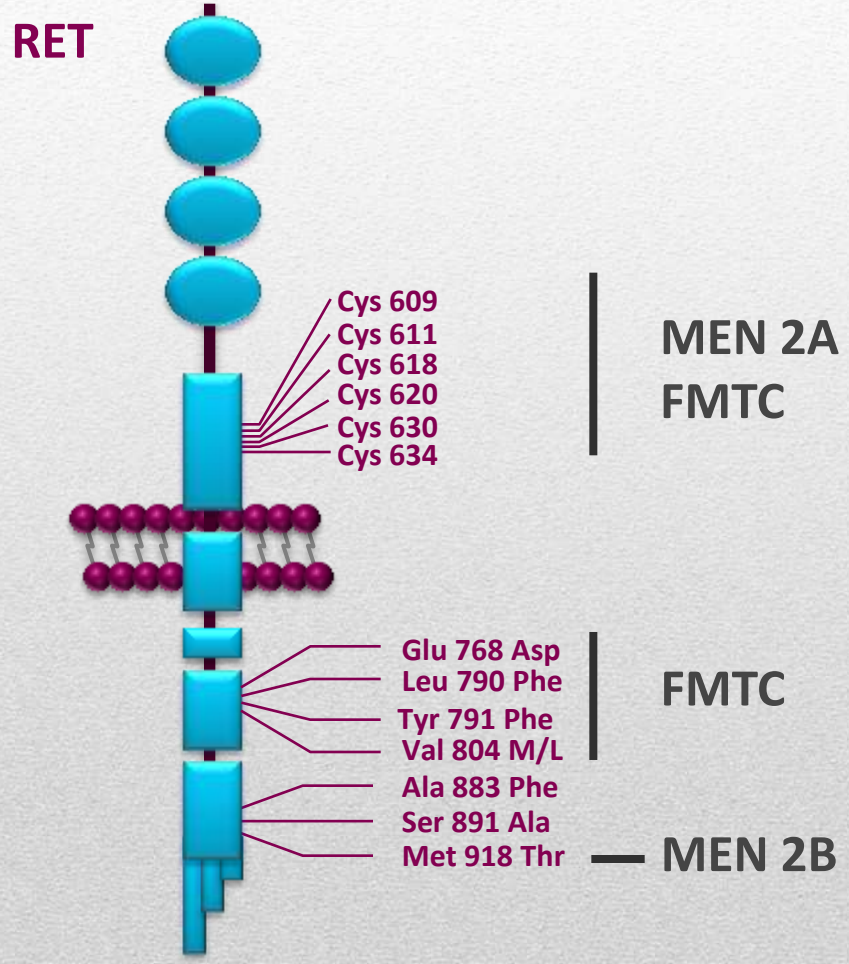
∴ Ежегодная потенциальная заболеваемость медуллярным раком:

9000 случаев

В настоящее время заболеваемость раком щитовидной железы возрастает на 6% в год, вклад в это новых случаев МРЩЖ не известен [4]

[1]Wells, SA, et al. J Clin Oncol 2012;30: 134-143; [2]NCI. www.cancer.gov; [3]GLOBOCAN 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, [4] SEER http://seer.cancer.gov/data/

Мутации гена RET встречаются при врожденном и спорадическом МРЩЖ



- Активирующие мутации протоонкогена RET – ключевое событие в большинстве МРЩЖ
- Точечная мутация в экзоне 16 (M918T) является наиболее частой мутацией RET при МРЩЖ
- Стимуляция нисходящих сигнальных путей приводит к пролиферации и росту аберрантных клеток

RET – перестройка в процессе трансфицирования
MEN – множественная эндокринная неоплазия
FMTC – семейный медуллярный рак щитовидной железы

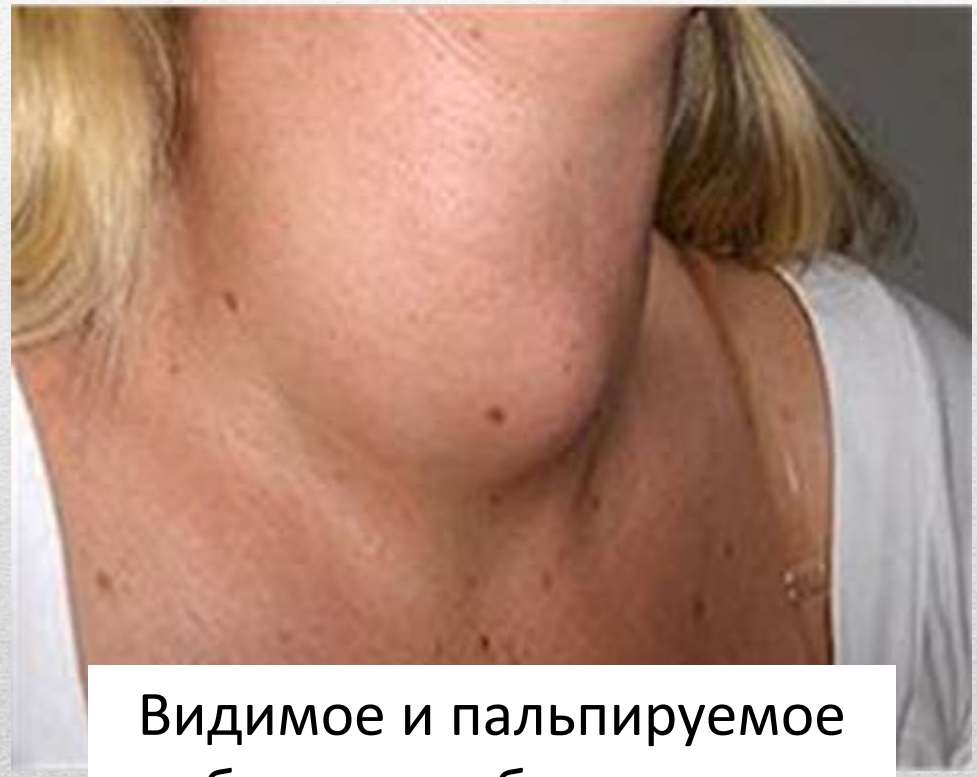
Eng C *et al. Cancer Res* 1996;56:2167–2170
Menacho *et al. Cancer Res* 2005;65:1729–1737

Признаки и симптомы МРЩЖ

Патогномоничные симптомы отсутствуют, пациенты чаще всего изначально обращаются по поводу узла или объемного образования щитовидной железы

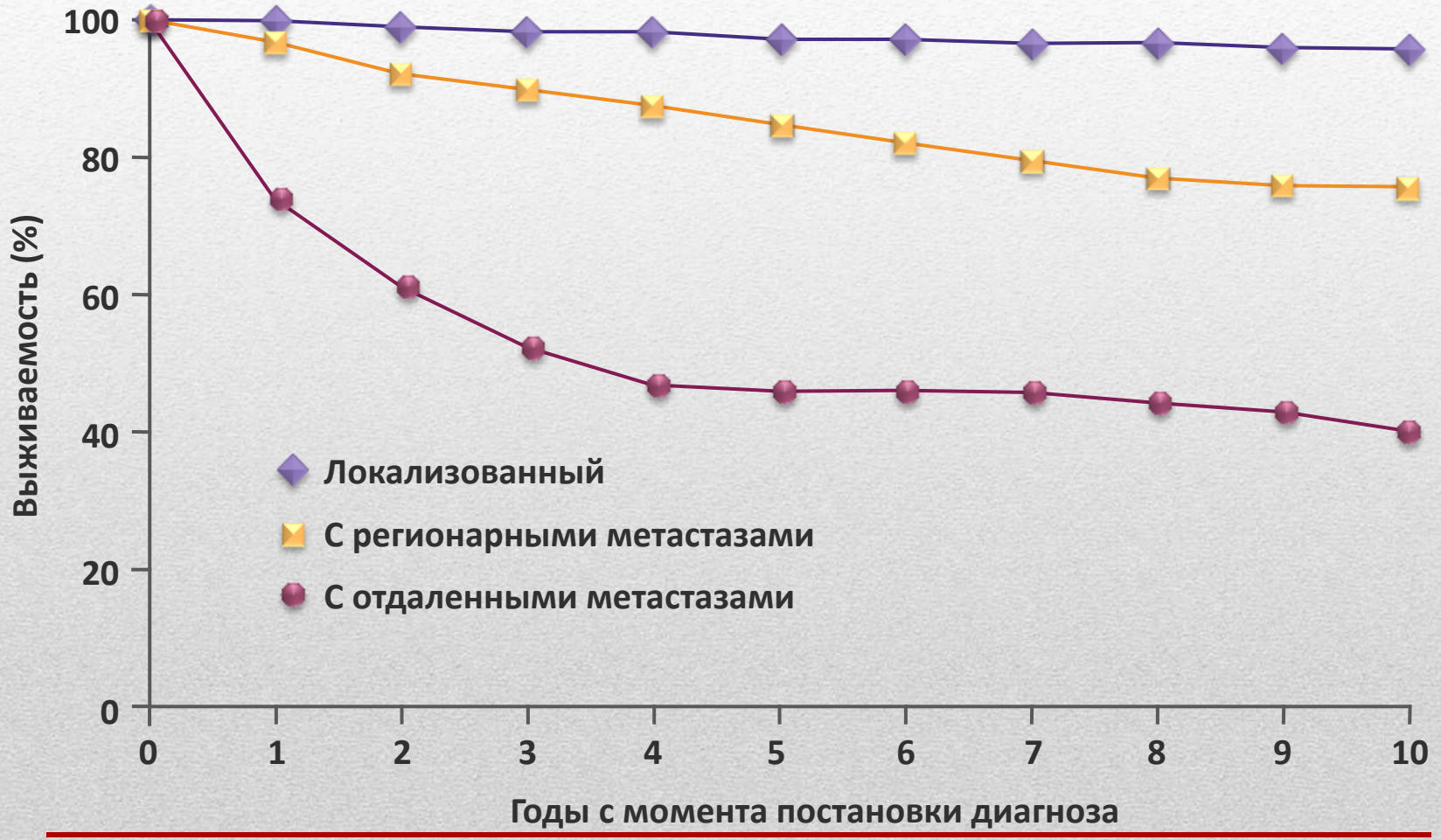
Местные проявления локорегионарного поражения:

- Затруднение глотания
- Боли в шее
- Охриплость голоса
- Диспноэ



Видимое и пальпируемое объемное образование

Общая выживаемость снижается при распространенном МРЩЖ



Roman S *et al. Cancer* 2006;107:2134–2142

SEER – мониторинг, эпидемиология и конечные результаты

Распространенный МРЩЖ: симптомы и прогноз

Распространенный МРЩЖ	Локализация поражения	Симптомы	Прогноз	
			Частота на момент постановки диагноза (%)	10-летняя выживаемость (%)
Местно-распространенный	Лимфоузлы Прямая инвазия окружающих тканей	Дисфагия Диспноэ Охриплость голоса Затруднение дыхания	35	76
С отдаленными метастазами	Кости Головной мозг Печень Легкие	Диарея Приливы Боли в костях	13	40

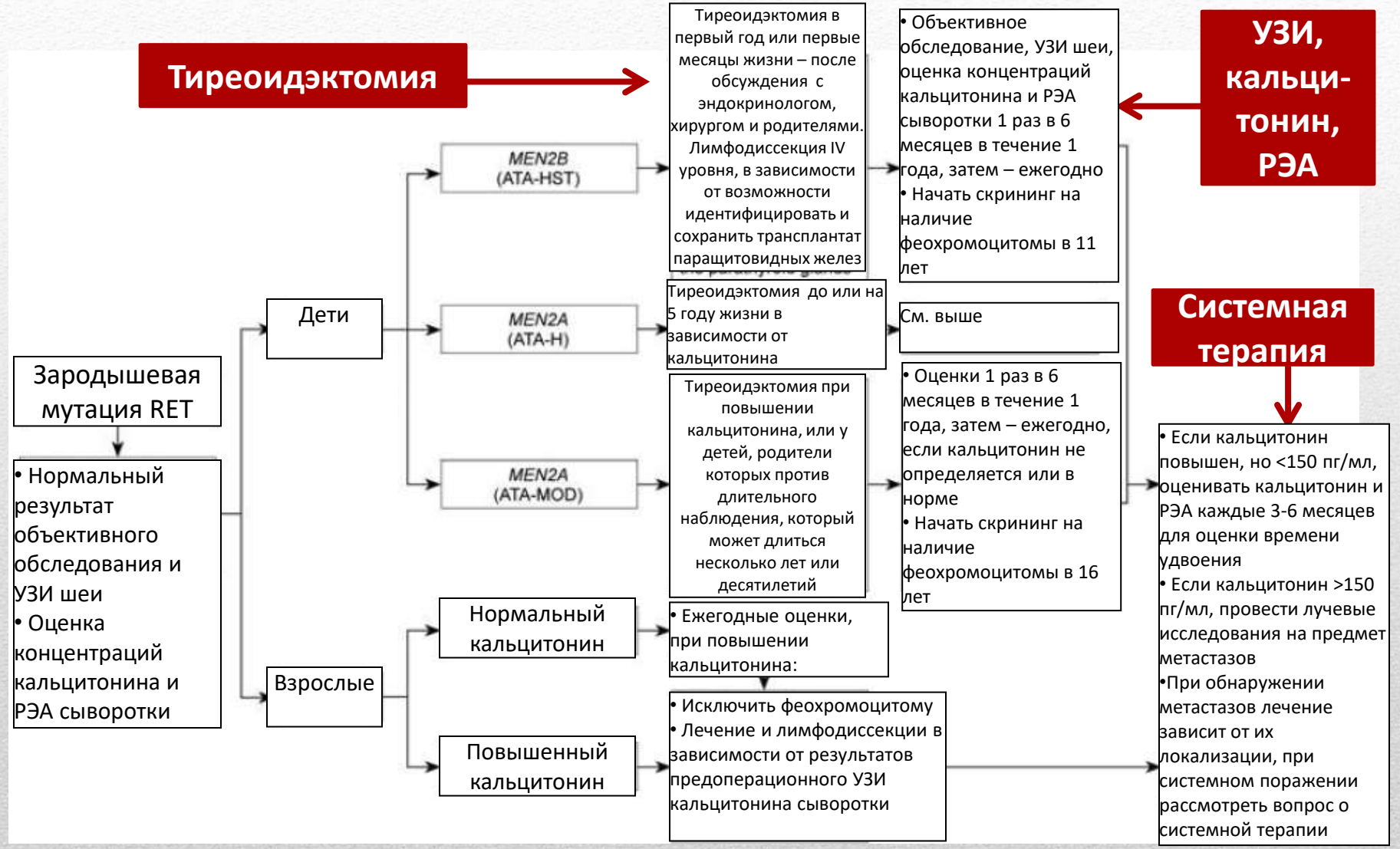
Roman S *et al*. *Cancer* 2006;107:2134–2142; Sippel *et al The Oncologist* 2008;13:539-547

Варианты диагностики и лечения ограничены и не изменились в течение последних десятилетий

- Распределение стадий на момент постановки диагноза не изменилось в течение последних нескольких десятилетий [1–3]
  - У >50% пациентов имеются метастазы лимфоузлов [4]
  - У 10–50% имеются отдаленные метастазы (часто в нескольких органах - например, в печени, легких и скелете)[1,3,4]
- Отдаленные метастазы являются основной причиной смерти пациентов[2,4]
- Отсутствуют стандартные варианты эффективной системной терапии распространенного МРЩЖ[3]

1. Kebebew E *et al. J Am Coll Surg* 2005;200:890–896; 2. Roman S *et al. Cancer* 2006;107:2134–2142; 3. Martins RG *et al. J Clin Oncol* 2006;24:1653–1655; 4. Pacini F *et al*. *Clin Oncol* 2010;22:475–485

Ведение больных с зародышевыми мутациями RET



Адаптировано из: Wells SA et al. Thyroid 2015; 25(6): 567-610

Системная терапия - ингибиторы тирозинкиназы

- Мультикиназные ингибиторы стабилизируют метастатический процесс
  - Вандетаниб (мишени: VEGFR, RET и EGFR)
  - Кабозантиниб (мишени: VEGFR, c-MET и RET)
  - Разрабатываются и другие ИТК VEGFR. Не показаны при метастатическом процессе: ИТК к VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, пазопаниб)
  - При выборе препарата может играть роль профиль побочных эффектов

Ответ обычно неполный

Возможна длительная стабилизация и замедление прогрессирования

РЕКОМЕНДАЦИЯ 65: при значительной опухолевой массе и симптоматической или прогрессирующей метастатической опухоли, согласно критериям RECIST, следует рассмотреть вопрос о проведении системной терапии ИТК RET и VEGFR. ИТК вандетаниб и кабозантиниб могут использоваться в качестве системной монотерапии первой линии при распространенном и прогрессирующем метастатическом заболевании *(уровень обоснованности А)*

Wells SA et al. Thyroid 2015; 25(6): 567-610

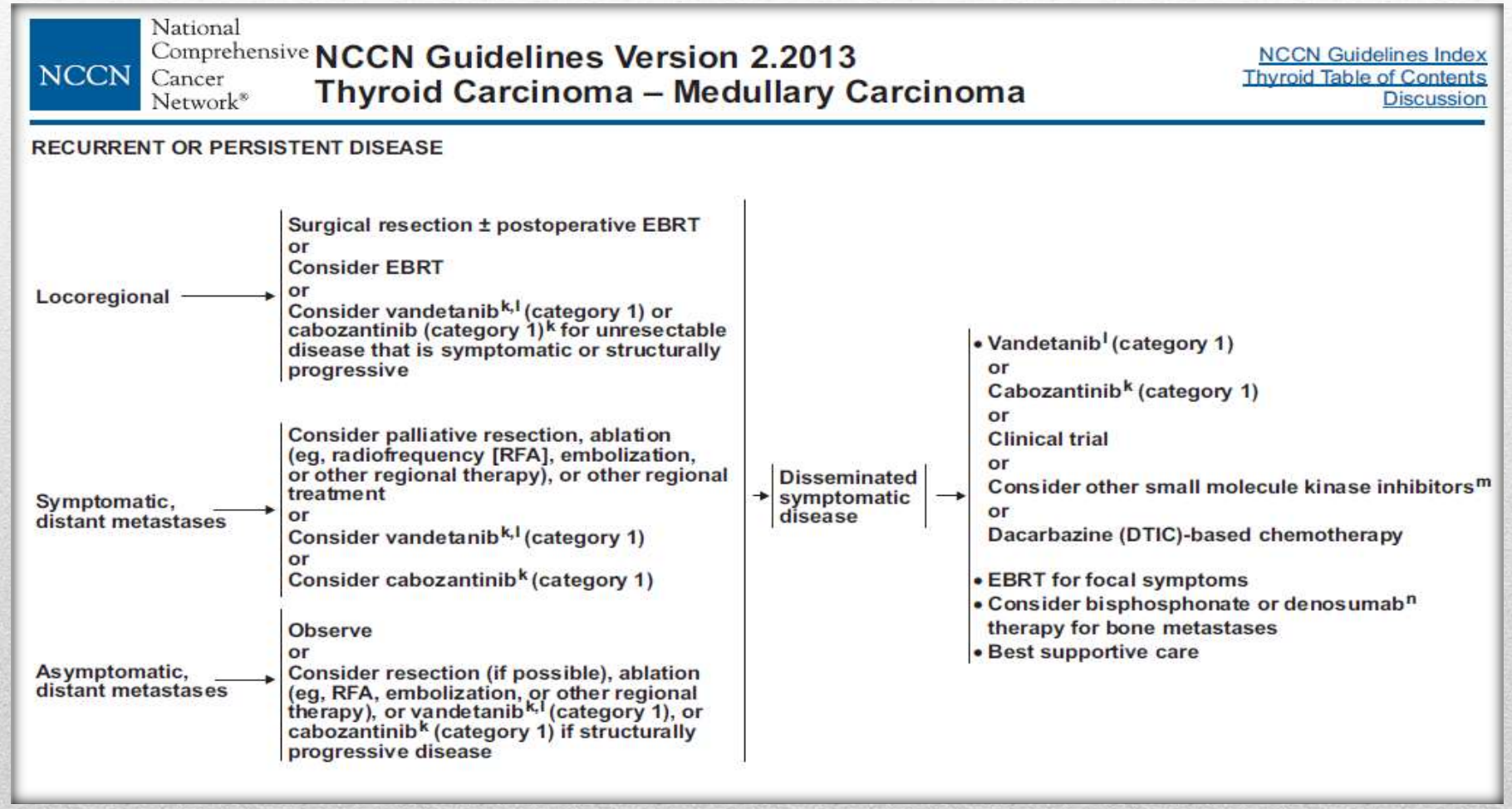
Сравнение ИТК, зарегистрированных для лечения рака щитовидной железы

Избранные препараты для лечения рака щитовидной железы и некоторые их мишени	FGFR	VEGFR	PDGFR	BRAF	CKIT	FLT3	CMET	EGFR	RET
Вандетаниб		x						x	x
Сорафениб		x	x	x	x	x			x
Кабозатиниб		x			x	x	x		x
Ленватиниб	X	x	x		x				x

Вандетаниб и кабозатиниб зарегистрированы для использования при распространенном и прогрессирующем метастатическом процессе
Сорафениб и ленватиниб зарегистрированы при прогрессирующем, местнораспространенном или метастатическом, рефрактерном к RAI дифференцированном раке щитовидной железы

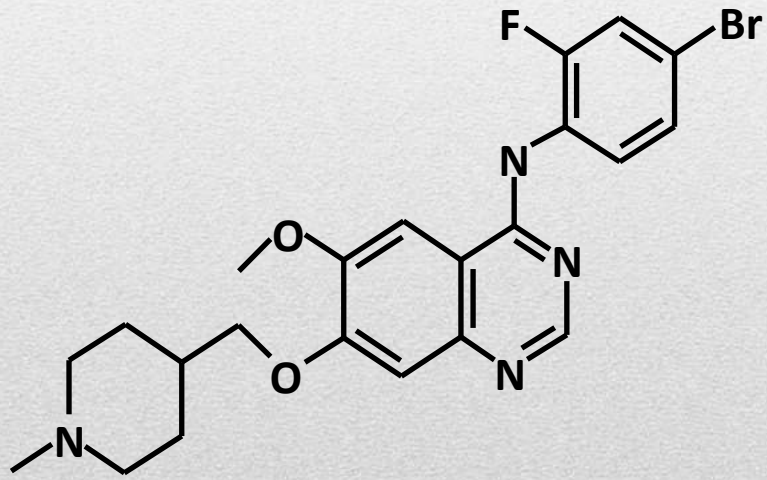
Caprelsa EU SmPC October 2014; Nexavar EU SmPC September 2014; Cometriq EU SmPC June 2015; Lenvima EU SmPC March 2015

Ведение больных с распространенным МРЩЖ



Вандетаниб

Пероральный ингибитор тирозинкиназы, конкурирующий с АТФ и блокирующий аутофосфорилирование и передачу сигнала. Селективный ингибитор тирозинкиназ VEGFR, RET и EGFR



Вандетаниб (ZD6474)
N-(4-бром-2-фторфенил)-6- метокси-7-[(1-метил-4-пиперидинил) метокси]-4-хиназолинамид)

Киназа	IC_{50} (мкмоль/л)
VEGFR-2 (KDR)	0,04
VEGFR-3 (Flt-4)	0,11
RET	0,13
EGFR	0,50
VEGFR-1 (Flt-1), PDGFR-β, Tie-2, FGFR	>1

Wedge SR *et al* 2002 Cancer Res 62:4645-4655, Morabito A *et al The Oncologist* 2009; 14: 378-390; Ryan AJ *et al* 2005 Brit J Cancer 92(Suppl 1): S6–S13; Caprelsa SmPC EMA October 2014

Вандетаниб - базовое исследование III фазы (ZETA)



Published Ahead of Print on November 21, 2011 as 10.1200/JCO.2011.35.5040
The latest version is at http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.35.5040

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial

Samuel A. Wells Jr, Bruce G. Robinson, Robert F. Gagel, Henning Dralle, James A. Fagin, Massimo Santoro, Eric Baudin, Rossella Elisei, Barbara Jarzab, James R. Vasselli, Jessica Read, Peter Langmuir, Anderson J. Ryan, and Martin J. Schlumberger

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2011.37.8638

A B S T R A C T

Purpose
There is no effective therapy for patients with advanced medullary thyroid carcinoma (MTC). Vandetanib, a once-daily oral inhibitor of RET kinase, vascular endothelial growth factor receptor, and epidermal growth factor receptor signaling, has previously shown antitumor activity in a phase II study of patients with advanced hereditary MTC.

Patients and Methods
Patients with advanced MTC were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive vandetanib 300 mg/d or placebo. On objective disease progression, patients could elect to receive open-label vandetanib. The primary end point was progression-free survival (PFS), determined by independent central Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) assessments.

Results
Between December 2006 and November 2007, 331 patients (mean age, 52 years; 90% sporadic; 95% metastatic) were randomly assigned to receive vandetanib (231) or placebo (100). At data cutoff (July 2009; median follow-up, 24 months), 37% of patients had progressed and 15% had died. The study met its primary objective of PFS prolongation with vandetanib versus placebo (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.31 to 0.69; $P < .001$). Statistically significant advantages for vandetanib were also seen for objective response rate ($P < .001$), disease control rate ($P = .001$), and biochemical response ($P < .001$). Overall survival data were immature at data cutoff (HR, 0.89; 95% CI, 0.48 to 1.65). A final survival analysis will take place when 50% of the patients have died. Common adverse events (any grade) occurred more frequently with vandetanib compared with placebo, including diarrhea (56% *v* 26%), rash (45% *v* 11%), nausea (33% *v* 16%), hypertension (32% *v* 5%), and headache (26% *v* 9%).

Conclusion
Vandetanib demonstrated therapeutic efficacy in a phase III trial of patients with advanced MTC (ClinicalTrials.gov NCT00410761).

J Clin Oncol 29. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Medullary thyroid carcinoma (MTC), a malignancy of the parafollicular C cells of the thyroid gland, accounts for approximately 5% of all thyroid cancers and presents either sporadically (75% of patients) or in a hereditary pattern.[1,2] The 10-year overall survival rate in unselected patients with MTC is approximately 75%, but it decreases to 40% or less in patients with locally advanced or metastatic disease.[1,3,4] Neither radiotherapy nor chemotherapy has demonstrated durable objective responses in patients with advanced MTC.[5,6]

Germline mutations in the *RET* (rearranged during transfection) proto-oncogene occur in virtually all patients with hereditary MTC.[7-9] Approximately 50% of patients with sporadic MTC have somatic *RET* mutations, and 85% of them have the *M918T* mutation.[10,11] Evidence from preclinical studies of molecular targeted therapeutics with activity against *RET* demonstrate that RET kinase is a potential therapeutic target in MTC.[12-14] Other signaling pathways likely to contribute to the growth and invasiveness of MTC include vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)–dependent tumor angiogenesis and

Samuel A. Wells Jr, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; Bruce G. Robinson, Kolling Institute of Medical Research, University of Sydney, Sydney, Australia; Robert F. Gagel, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Henning Dralle, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany; James A. Fagin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; Massimo Santoro, Universita' di Napoli Federico II, Naples, Italy; Eric Baudin and Martin J. Schlumberger, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; Rossella Elisei, University of Pisa, Pisa, Italy; Barbara Jarzab, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Gliwice, Poland; James R. Vasselli and Peter Langmuir, AstraZeneca, Wilmington, DE; Jessica Read, AstraZeneca, Macclesfield; and Anderson J. Ryan, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

Submitted February 18, 2011; accepted July 11, 2011; published online ahead of print at www.jco.org on October 24, 2011.

Supported by AstraZeneca and by John Matthew, Mudskipper Bioscience (medical writing support).

Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, June 4-8, 2010, and as a poster at the 35th Congress of the European Society for Medical Oncology, Milan, Italy, October 8-12, 2010.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Samuel A. Wells Jr, MD, Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Building 10, Room 13N-240E, MSC 1206, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892; e-mail: wellss@mail.nih.gov.

© 2011 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/11/2999-1/$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040

В базовое исследование включались больные местнораспространенным и метастатическим МРЩЖ

Основная конечная точка: PFS

- Централизованная независимая оценка согласно критериям RECIST (1.0)
- >80% статистическая мощность в выявлении относительного риска <0,50

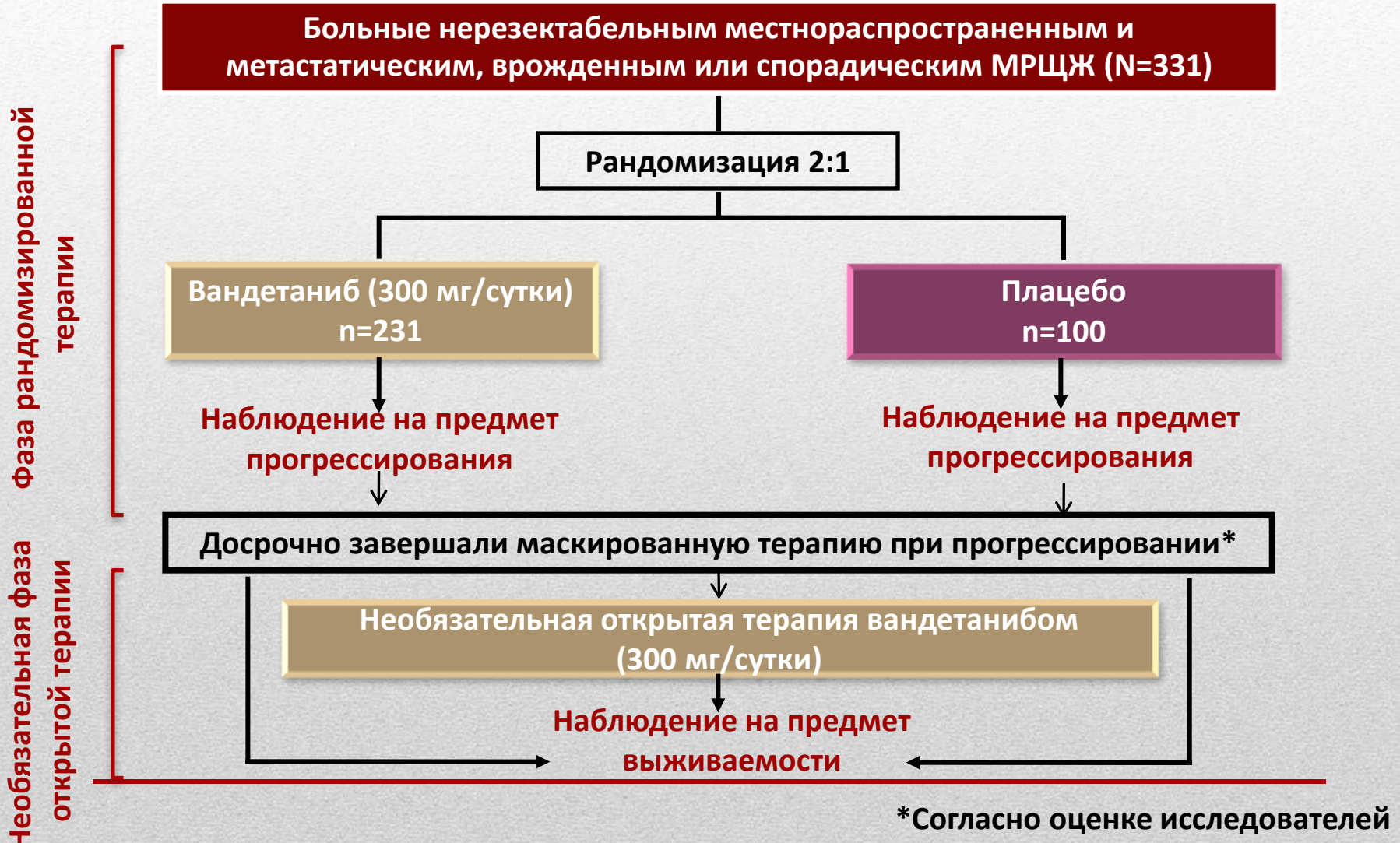
Дополнительные конечные точки:

- Частота объективных ответов (ORR)
- Частота контроля заболевания (DCR) на 24 неделе
- Биохимический ответ (снижение кальцитонина и РЭА сыворотки)
- Общая выживаемость (OS)
- Время до усиления боли
- Безопасность и переносимость (CTCAE 3.0)

Допускался перевод на вандетаниб при констатации исследователем прогрессирования заболевания

Wells SA, Jr. *et al. J Clin Oncol* 2012;30:134–141

Исследование III фазы (ZETA): международное, рандомизированное, плацебо-контролируемое

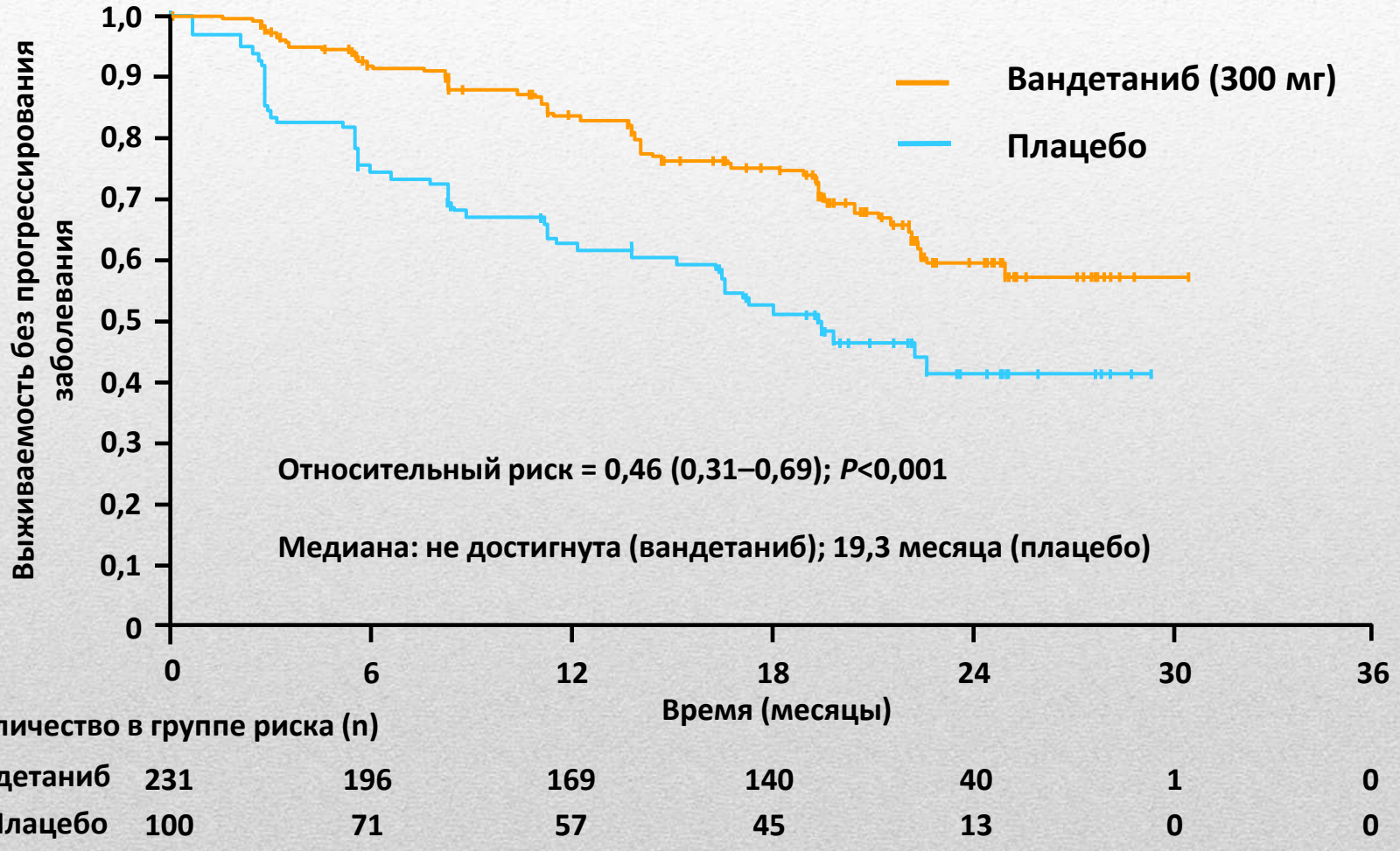


*Согласно оценке исследователей

Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141

Вандетаниб достоверно удлинял PFS (основная конечная точка)

Кривая Каплана-Майера для PFS; популяция в соответствии с исходно назначенным лечением (ITT)



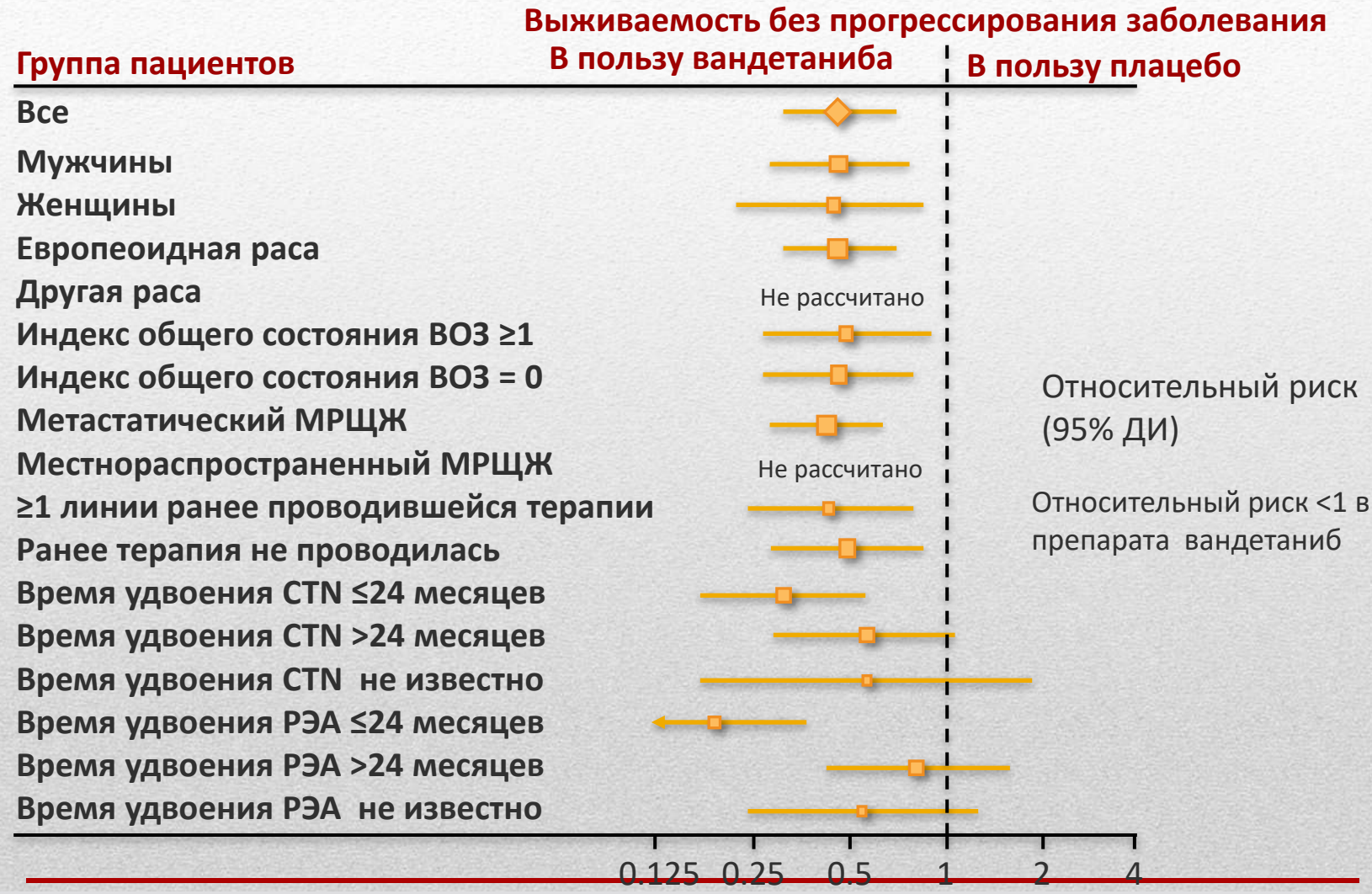
Количество в группе риска (n)

Вандетаниб	231	196	169	140	40	1	0
Плацебо	100	71	57	45	13	0	0

Относительный риск <1 в пользу вандетаниба

Adapted from Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141

В рамках изначально запланированного подгруппового анализа PFS пользу от терапии вандетанибом извлекали пациенты всех групп



РЭА – раковоэмбриональный антиген; CTN - кальцитонин

Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141; data on file

Вандетаниб обеспечивал достоверное повышение частоты биохимических ответов (в фазе рандомизированной терапии)

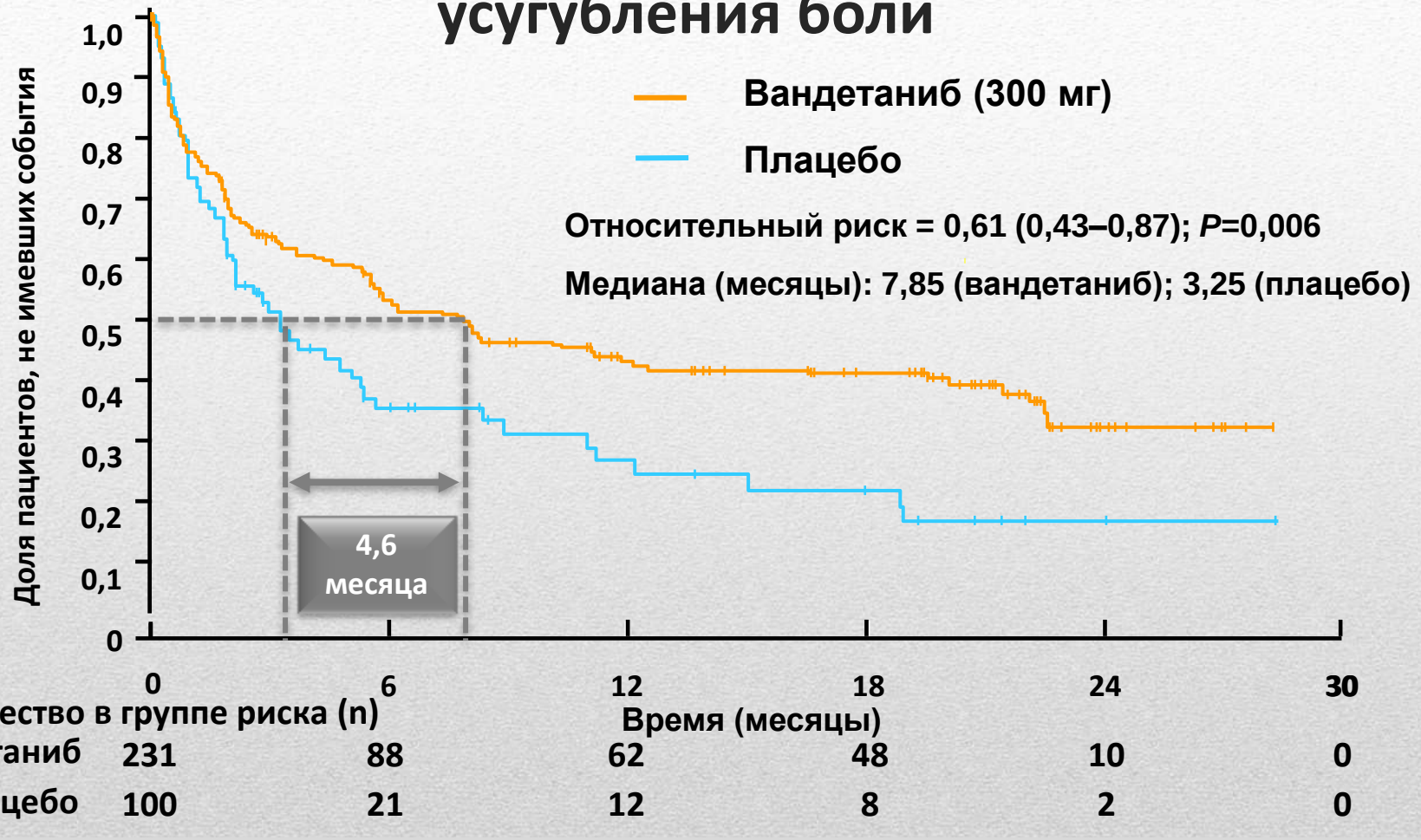


Биохимический ответ кальцитонина
Отношение шансов:
72,9 (95% ДИ: 26,2-303,2); P<0,001

Биохимический ответ РЭА
Отношение шансов:
52,0 (95% ДИ: 16,0-320,3); *P*<0,001

Wells SA, Jr. *et al. J Clin Oncol* 2012;30:134–141

Вандетаниб достоверно удлинял время до усугубления боли



Количество в группе риска (n)						
Вандетаниб	231	88	62	48	10	0
Плацебо	100	21	12	8	2	0

- У пациентов, получавших препарат вандетаниб, время до усугубления боли было достоверно длиннее, нежели в группе плацебо (ОР=0,61; 95% ДИ: 0,43-0,87; *P*=0,006).
- Разность медиан времени до усугубления боли составляла 4,6 месяца в пользу препарата вандетаниб.

Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141

Наиболее частые нежелательные явления ≥3 степени (с частотой >2% в любой из групп)

	Вандетаниб (300 мг) (n=231)	Плацебо (n=99)
Диарея	25 (11%)	2 (2%)
Гипертензия	20 (9%)	0
Удлинение интервала QT на ЭКГ	18 (8%)	1 (1%)
Утомляемость	13 (6%)	1 (1%)
Снижение аппетита	9 (4%)	0
Сыпь	8 (3%)	1 (1%)
Астения	6 (3%)	1 (1%)
Диспноэ	3 (1%)	3 (3%)
Боли в спине	1 (0.4%)	3 (3%)
Обморок	0	2 (2%)

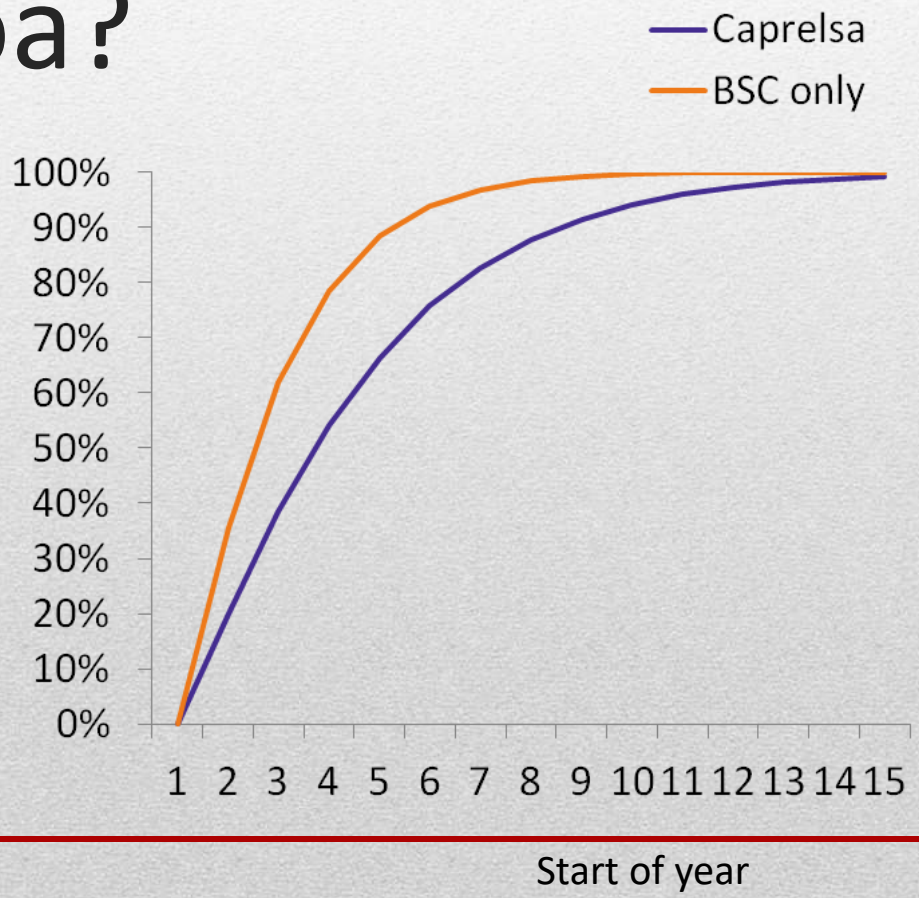
Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141

Исследование ZETA: выводы

- Достигнута основная конечная точка: достоверное удлинение PFS в группе вандетаниба по сравнению с плацебо (ОР = 0,46)
- Достоверное улучшение в группе вандетаниба дополнительных конечных точек:
  - Частоты объективных ответов
  - Времени до усугубления боли
  - Биохимического ответа
  - Данные OS в настоящее время неполны и будут представлены позднее
- НЯ обычно поддавались коррекции, что обеспечивало возможность проведения длительной терапии вандетанибом
- Вандетаниб продемонстрировал эффективность в этом исследовании III фазы у больных распространенным и метастатическим МРЩЖ, т.е. при заболевании, не имеющем эффективных вариантов терапии

Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et.al. J Clin Onc 2012; 30: 134-141

Экономическая эффективность вандетаниба?



Оценка стоимости-эффективности и влияния на бюджет Российской Федерации использования ингибитора тирозинкиназы вандетаниба при лечении местнораспространенного или метастатического неоперабельного медуллярного рака щитовидной железы.

Методология исследования:

•Использованная для анализа марковская модель базировалась на результатах исследования ZETA.

• В результате были получены следующие оценки летальности: после прогрессирования **0,048/месяц,** смертность до прогрессирования – **0,0064,** на фоне вандетаниба **0,0057,** при прогрессировании на фоне вандетаниба **0,0069.**

• Для оценки влияния на качество жизни из исследования ZETA взяты медианное время до появления/ухудшения болей **7,85** месяцев (в группе вандетаниба) и **3,25** месяцев (в группе плацебо).

• Для определения QALY качество жизни в каждой подгруппе умножалось на соответствующие коэффициенты качества жизни. После завершения обсчета модели все показатели (расходов, качества и количества жизни) суммировались.

Оценка стоимости терапии вандетанибом

- Оценка стоимости терапии вандетанибом проводилась на основе данных о потреблении препарата в исследовании ZETA.
- Рекомендуемая доза препарата составляет 300 мг/день, однако у 83 пациентов доза была понижена до 200 мг/ день и у 37 – до 100 мг/день.
- На дозе 300 мг/день пациенты находились, в среднем, 486,3 дня, на дозе 200 мг – 358 дней и на дозе 100 мг – 444 дня.

- Средняя дневная доза составила 237 мг.

- Стоимость 1 мг препарата составляет 32,43 и 24,02 руб, соответственно (https://www.pharmindex.ru/kaprelsa.html)

- Месячная стоимость лечения, аналогичная по структуре исследованию ZETA была оценена в **163558** руб.

- Все расходы дисконтировались под 3,5% годовых.

С.Л. Плавинский, П.И. Шабалкин, Отчет о НИР.

Результаты анализа базового сценария модели **стоимости-эффективности** вандетаниба в лечении прогрессирующего неоперабельного медуллярного рака щитовидной железы.

	Вандетаниб	Вандетаниб (до прогрессирования)	Контроль
QALY	5,59	2,20	1,76
Лет жизни	12,32	3,60	2,92
Стоимость ведения пациента	17404833 р.	4913204р.	140915р.
Изменение стоимости	17263918р.	4772289р.	
Изменение QALY	3,83	0,44	
Изменение QALY (без дисконтирования)	6,00	0,52	
Прирост стоимости/QALY	4509431р.	8184925р.	
Прирост стоимости/QALY без дисконтирования (дисконтируются только показатели стоимости)	2877320р.	9177478р.	
Прирост стоимости за год добавленной жизни	1837929р	4946876р	

С.Л. Плавинский, П.И. Шабалкин, Отчет о НИР.

Анализ влияния на бюджет РФ от применения вандетаниба

Прирост лиц на терапии	Минимальное число нуждающихся (606)	Максимальное число нуждающихся (1212)
5%	59,5	119,1
10%	119,1	238,2
20%	238,2	476,3
40%	476,3	952,7
50%	595,4	1190,9

- Годичная стоимость терапии взята из расходов на препараты, в год. (млн. руб.).
- При условии 50% удовлетворения потребности в назначении вандетаниба расходы Российской Федерации на лечение пациентов с редкой неоперабельной формой рака щитовидной железы, для которого нет иной терапии - вырастут на 595-1191 млн. рублей.

Выводы

Вандетаниб является эффективным лекарственным препаратом для продления жизни и улучшения ее качества у пациентов с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим медуллярным раком щитовидной железы.

Стоимость одного добавленного года качественной жизни при его применении составляет 3,3 млн. рублей при отсутствии дисконтирования показателей качества жизни, 4,1 млн. рублей при дисконтировании показателей качества жизни под 3,5% годовых и **1,8 млн.** рублей за дополнительный год жизни.

Подавляющую часть стоимости составляет стоимость лекарственной терапии.