

# *Nexavar<sup>®</sup> (sorafenib)*

*w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,  
zróżnicowanego raka tarczycy,  
opornego na leczenie jodem radioaktywnym*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bayer Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 września 2014 r.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.</b> .....	<b>12</b>
<b>1. Analiza ekonomiczna</b> .....	<b>14</b>
1.1 Cel analizy .....	15
1.2 Problem decyzyjny .....	15
1.2.1 Populacja .....	15
1.2.2 Oceniana interwencja.....	16
1.2.3 Komparatory.....	17
1.2.4 Efekty zdrowotne .....	17
1.2.5 Aktualny sposób finansowania leku Nexavar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
1.3 Metodyka analizy .....	21
1.3.1 Strategia analityczna .....	21
1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	21
1.3.3 Perspektywa analizy .....	22
1.3.4 Horyzont czasowy.....	22
1.3.5 Dyskontowanie .....	23
1.3.6 Model ekonomiczny .....	23
1.3.7 Dane wejściowe modelu .....	26
1.3.8 Ocena wyników zdrowotnych .....	26
1.3.8.1 Modelowanie przeżycia.....	27
1.3.8.1.1 Przeżycie całkowite (OS).....	27
1.3.8.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	34
1.3.8.2 Użyteczności stanów zdrowia.....	38
1.3.8.2.1 Przegląd systematyczny .....	39
1.3.8.2.2 Ocena użyteczności w badaniu <i>DECISION</i> .....	40
1.3.9 Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	42
1.3.9.1 Koszty sorafenibu .....	42
1.3.9.2 Koszty podania sorafenibu .....	44
1.3.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w programie .....	45
1.3.9.4 Koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia.....	50
1.3.9.5 Koszty rutynowej opieki (BSC).....	52

1.3.9.5.1	Koszty farmakoterapii .....	52
1.3.9.5.2	Koszty świadczeń nefarmakologicznych.....	54
1.3.9.5.3	Koszty rutynowej opieki – zestawienie zbiorcze .....	55
1.3.9.6	Koszty radioterapii paliatywnej.....	57
1.3.10	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	59
1.3.11	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	60
1.3.12	Walidacja modelu.....	62
1.3.12.1	Walidacja wewnętrzna .....	62
1.3.12.2	Walidacja konwergencji.....	63
1.3.12.3	Walidacja zewnętrzna .....	63
1.4	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla sorafenibu we wskazaniu leczenia raka tarczycy .....	65
1.4.1	Cel.....	65
1.4.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	65
1.4.3	Źródła danych wtórnych.....	65
1.4.4	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych .....	66
1.4.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	66
1.5	Wyniki analizy podstawowej .....	68
1.5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	68
1.5.1.1	Zestawienie kosztów .....	68
1.5.1.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	68
1.5.1.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	69
1.5.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych .....	70
1.5.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności .....	71
1.5.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	71
1.5.2.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	71
1.5.2.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	72
1.5.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	73
1.5.2.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	73

1.5.2.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	74
1.5.3	Analiza kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia.....	75
1.5.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	75
1.5.3.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	75
1.5.3.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	76
1.5.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	76
1.5.3.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	76
1.5.3.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	77
1.5.4	Analiza progowa .....	77
1.6	Analiza wrażliwości.....	79
1.6.1	Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.....	79
1.6.2	Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości .....	82
1.6.3	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości .....	85
1.6.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	85
1.6.3.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	85
1.6.3.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	89
1.6.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	93
1.6.3.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) .....	93
1.6.3.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) .....	97
1.6.4	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	101
1.6.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	101
1.6.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	103
1.7	Dyskusja.....	105
1.8	Ograniczenia analizy .....	109
1.9	Wnioski końcowe .....	110
<b>2.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>111</b>
<b>3.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>114</b>

3.1	Parametry krzywych przeżycia wykorzystanych w analizie wrażliwości .....	115
3.1.1	Przeżycie całkowite (OS): Metoda IPE korekty wpływu przejścia z grupy placebo na leczenie eksperymentalne.....	115
3.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): Alternatywna definicja PFS – lokalna ocena badaczy .....	115
3.2	Użyteczności w badaniu <i>DECISION</i> dla poszczególnych cykli leczenia .....	116
3.3	Macierze wariancji-kowariancji dla parametrów podstawowych modeli przeżycia.....	117
3.3.1	Przeżycie całkowite (OS).....	117
3.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	117
3.4	Opis projektu programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.....	118
3.5	Kwestionariusz dla lekarzy .....	121
3.5.1	Cel .....	121
3.5.2	Metodyka.....	121
3.5.3	Wyniki.....	121
3.5.4	Wzór kwestionariusza .....	125
3.6	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	134
3.6.1	Zmęczenie.....	134
3.6.2	Utrata masy ciała .....	135
3.6.3	Biegunka .....	137
3.6.4	Wysypka .....	138
3.6.5	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.....	139
3.6.6	Nadciśnienie .....	140
3.7	Kalkulacja ryczałtu za diagnostykę w programie – dane szczegółowe.....	142
3.8	Kalkulacja kosztu rutynowej opieki – dane szczegółowe .....	143
3.8.1	Farmakoterapia .....	143
3.8.2	Świadczenia nefarmakologiczne.....	144
3.9	Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu AOS.....	145
3.10	Wartość świadczeń z zakresu pozytonowa tomografia emisyjna (PET).....	148
3.11	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	149
3.12	Spis tabel .....	150
3.13	Spis wykresów .....	153

## Wykaz skrótów

<b>AES</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AF</b>	Współczynnik przyspieszenia (z ang. <i>acceleration factor</i> )
<b>AFT</b>	Modele z przeskalowanym czasem przeżycia (z ang. <i>Accelerated Failure Time Models</i> )
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike information criterion</i> )
<b>AK</b>	Analiza kliniczna
<b>AOS</b>	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criteria</i> )
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CEA</b>	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DECISION</b>	<i>stuDy of sorafEnib in loCally advanced or metastatic patientS with radioactive Iodine refractory thyrOid cancer</i>
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DTC</b>	zróżnicowany rak tarczycy (z ang. <i>Differentiated thyroid cancer</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>FACT-G</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
<b>FTC</b>	pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. <i>Follicular Thyroid Cancer</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HTC</b>	rak tarczycy z komórek Hürtle (z ang. <i>Hürthle cell thyroid cancer</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IPD</b>	dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i> )
<b>IPE</b>	<i>Iterative parameter estimation</i>
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>LY</b>	lata życia (z ang. <i>life-years</i> )
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i> )
<b>MID</b>	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>minimal clinically important difference</i> )

<b>MTC</b>	rdzeniasty rak tarczycy (z ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne</i>
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
<b>PFLY</b>	Lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life-years</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PPL</b>	projekt programu lekowego
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
<b>PPS</b>	przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i> )
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>PTC</b>	brodawkowaty rak tarczycy (z ang. <i>Papillary Thyroid Cancer</i> )
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>RAI</b>	jod promieniotwórczy (z ang. <i>Radioactive Iodine</i> )
<b>RAI-R DTC</b>	Zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (z ang. <i>Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer</i> )
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>renal-cell carcinoma</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RM</b>	Rezonans magnetyczny
<b>RPSFT</b>	<i>Rank preserved structure failure time</i>
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
<b>SOR</b>	sorafenib
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WTP</b>	gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i> )



## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC), w warunkach polskich. Analiza została wykonana na zlecenie firmy Bayer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar® 200 mg, 112 tabletek powlekanych, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.

#### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 28 dni.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*Nexavar APD 2014*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili chorzy z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym (PTC) / pęcherzykowym (FTC) / z komórek Hürthle'a (HTC)) rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC). Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania RCT III fazy *DECISION*.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w monoterapii chorych na zaawansowanego DTC. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto najlepsze postępowanie objawowe (BSC).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego (OS), czas do wystąpienia progresji choroby (PFS) oraz jakość życia oparta na preferencjach (użyteczność).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA). Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia sorafenibu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania III fazy *DECISION*, jedynej próby RCT dla wnioskowanej interwencji włączonej do analizy efektywności klinicznej leku Nexavar® (*Nexavar AK 2014*).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) z badania *DECISION*, testując najważniejsze modele AFT wykorzystywane w analizach przeżycia: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny i uogólniony rozkład gamma. W analizie podstawowej wykorzystano krzywe Weibulla zarówno dla OS i PFS. Wybór podstawowych modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych (AIC, BIC), ocenę wizualną funkcji skumulowanego hazardu i krzywych przeżycia oraz zasadność kliniczną długookresowych projekcji przeżycia. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na ak-



witego (zmiana ICUR od ██████████), a także alternatywne założenie długości leczenia sorafenibem (zmniejszenie ICUR o ██████). Zmiana inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przypadku modyfikacji innych zmiennych nie przekraczała ██████

#### Analiza bez uwzględnienia RSS

#### Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz ██████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi ██████ QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości ██████ (PPP) / ██████ (PPP+P).

#### Analiza kosztów-efektywności (CEA)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w ramieniu sorafenibu wynosi ██████ (PPP) oraz ██████ (PPP+P).

Efekt zdrowotny netto terapii sorafenibem, przypadający na jednego chorego, wynosi ██████ LYG.

#### Analiza wrażliwości dla CUA

W każdym z rozważanych wariantów AW, zastosowanie sorafenibu zamiast wyłącznie BSC wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. Największy wpływ na wyniki podstawowe analizy kosztów-użyteczności (CUA) miało założenie alternatywnych modeli przeżycia całkowitego (zmiana ICUR od ██████ do ██████), a także alternatywne założenie długości leczenia sorafenibem (zmniejszenie ICUR o ██████). Zmiana inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przypadku modyfikacji innych zmiennych nie przekraczała 20%.

#### Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w monoterapii zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC) stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do leczenia wyłącznie objawowego (BSC).

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla sorafenibu wynosi ██████, a koszt zyskanego roku życia – ██████, po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (funkcjonującego w tym kształcie od 1 lipca 2012 roku). Otrzymane wyniki należy uznać za korzystne, biorąc pod uwagę standardowo wysokie koszty dodatkowego QALY i LYG w przypadku terapii onkologicznych schyłku życia (*end of life treatment*). Należy przy tym podkreślić, że sorafenib jest obecnie jedyną dostępną opcją aktywnego leczenia RAI-R DTC, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy chorych.

## Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.3.12.3
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.5.1.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.5.1.2
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.5.2
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 1.5.3 / nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.5.4
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.9.6
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.11; szerzej: Rozdział 1.2, Rozdziały 1.3.1 - 1.3.9
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w arkuszu <i>Microsoft Excel</i> ®
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały: 1.5.1.1, 1.5.2.1, 1.5.3.1, 1.5.4, 1.3.11 (szerzej w 1.1)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały: 1.5.1.1, 1.5.2.2, 1.5.3.2, 1.5.4, 1.3.11 (szerzej w 1.1)

6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.5; Rozdział 1.5
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.3.8.2.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6.1; dodatkowo: Rozdział 1.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6.1; dodatkowo: Rozdział 1.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6.3
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały: 1.5.1.1.1, 1.5.2.1.1, 1.5.2.2.1, 1.5.3.1.1, 1.5.3.2.1, 1.5.4, 1.6.3.1.1, 1.6.3.2.1
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały: 1.5.1.1.2, 1.5.2.1.2, 1.5.2.2.2, 1.5.3.1.2, 1.5.3.2.2, 1.5.4, 1.6.3.1.2, 1.6.3.2.2
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.4; Rozdział 1.5
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.3.8.2.1; Rozdział 1.3.12.3

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC), w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Bayer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar® 200 mg, 112 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.

## 1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Nexavar APD 2014*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisaniem we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Nexavar® ze środków publicznych.

### 1.2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią chorzy z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym (PTC) / pęcherzykowym (FTC) / z komórek Hürthle'a (HTC)) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Nieskuteczność leczenia RAI rozumiana jest jako obecność co najmniej jednej zmiany nie wychwytyującej jodu lub progresji pomimo wychwyty jodu lub wyczerpanie łącznej kumulatywnej dawki jodu wynoszącej co najmniej 600 mCi.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” z zastosowaniem produktu Nexavar® przedstawiono w projekcie opisu programu (Rozdział 3.4 oraz *PPL Nexavar 2014*).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją rejestracyjnego badania RCT III fazy *DECISION*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Do badania włączano dorosłych chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na terapię radioaktywnym jodem. Wymagano nowotworu o zróżnicowanej morfologii komórek i wykluczono chorych, u których zaobserwowano niezróżnicowane (anaplastyczne) komórki nowotworowe. Ogółem, jeden z trzech podtypów DTC określonych w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego (rak brodawkowaty (PTC) / pęcherzykowy (FTC) / z komórek Hürthle'a (HTC)) występował u 343 z 417 chorych (82,3%). Spośród innych rodzajów najczęściej występował nisko zróżnicowany rak tarczycy (9,6%). Z pozostałych ważniejszych kryteriów włączenia wymienić należy progresję choroby w ciągu ostatnich 14 miesięcy poprzedzających badanie, chorobę mierzalną według kryteriów *RECIST* oraz dobry stan sprawności (ECOG 0-2). Włączeni chorzy nie mogli być kandydatami do resekcji guza z intencją wyleczenia, a także do radioterapii. W badaniu wykluczono chorych otrzymujących wcześniej terapię celowaną molekularnie, talidomid lub chemioterapię, z wyjątkiem przypadków, gdy ta ostatnia stosowana była w celu poprawy odpowiedzi na leczenie jodem radioaktywnym.

### 1.2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w monoterapii chorych na DTC.

Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw. W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia tych objawów. Następnie w pierwszej kolejności należy dążyć do wdrożenia adekwatnej profilaktyki/terapii powikłań i dopiero w przypadku nieskuteczności takiego postępowania powinno się rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 600 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg i 1 tabletkę po 200 mg co 12 godzin), jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki leku należy stosować dawkę 400 mg dziennie (1 tabletkę 200 mg co 12 godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja dawki, sorafenib należy stosować w dawce 200 mg raz na dobę. Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologicznie, możliwe jest ponowne zwiększenie dawki sorafenibu (*PPL Nexavar 2014, ChPL Nexavar 2014*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Nexavar APD 2014*).



### 1.2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTM 2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Odnalezione w analizie problemu decyzyjnego polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne nie rekomendują innych, poza sorafenibem, aktywnych schematów terapii RAI-R DTC (*Nexavar APD 2014*). Według opinii eksperta klinicznego (██████████), obecnie w warunkach polskich ██████████ chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym nie otrzymuje aktywnego leczenia, a u ██████████ stosowana jest paliatywna radioterapia. Chemioterapia nie jest rutynowo stosowana w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 3.5.3).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), jako komparator dla sorafenibu w analizie ekonomicznej przyjęto najlepsze postępowanie objawowe (BSC). Zgodnie z opinią eksperta (██████████), rutynowa opieka nad chorymi z RAI-R DTC w warunkach polskich obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfonianów, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów oraz świadczenia ambulatoryjne (porady onkologiczne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa; zob. Rozdział 3.5.3). Wszystkie rodzaje świadczeń wskazanych przez eksperta są obecnie refundowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W badaniu *DECISION*, BSC definiowano zgodnie z uznaniem badaczy, przy czym leczenie to nie obejmowało zabiegów operacyjnych, chemoembolizacji przektętniczej, ablacji prądem o częstotliwości fal radiowych, przezskórnego wstrzyknięcia etanolu, krioablacji i innego leczenia systemowego.

### 1.2.4 Efekty zdrowotne

W modelu ekonomicznym sorafenibu uwzględniono punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (*Nexavar AK 2014*), standardowo wykorzystywane w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych:

- czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*)

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*).

Wybór PFS i OS jako parametrów skuteczności klinicznej w modelu wyniku z następujących przesłanek:

- Opóźnienie progresji choroby i wydłużenie przeżycia całkowitego stanowi podstawowy cel leczenia w zaawansowanych nowotworach.
- Czas przeżycia wolnego od progresji jest głównym punktem końcowym, a czas przeżycia całkowitego – dodatkowym punktem końcowym rejestracyjnego badania *DECISION*. Wybór OS jako dodatkowego punktu końcowego był uwarunkowany dopuszczeniem w protokole badania, ze względów etycznych, możliwości przechodzenia pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafeniem po wystąpieniu progresji choroby.
- Trójstanowy model progresji z wyróżnieniem fazy PFS, progresji choroby i zgonu jest standardowo wykorzystywany w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów.
- Modelowanie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (*AOTM 2010*) oraz odpowiadającej minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

### 1.2.5 Aktualny sposób finansowania leku Nexavar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Nexavar® jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programów lekowych: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” (*MZ 22/08/2014*). W ocenianym wskazaniu leczenia zróżnicowanego raka tarczycy, sorafenib nie znajduje się na wykazach leków refundowanych. Zgodnie z informacją przekazaną przez ██████████, Nexavar® nie był dotychczas również stosowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej w Instytucie w Gliwicach, który jest największym ośrodkiem leczącym DTC w Polsce wobec czego można wnioskować, iż lek ten nie jest stosowany w skali całego kraju.

Z danych dotyczących finansowania substancji czynnej sorafenib w raku tarczycy (kod rozpoznania wg ICD 10: C73), przekazanych przez NFZ na potrzeby raportu skróconego AOTM ws. usunięcia sorafenibu z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestan-

dardowej wynika, że w 2012 roku wydano jedną zgodę, a w pierwszym półroczu 2013 r. również jedną zgodę na leczenie sorafenibem w raku tarczycy (AOTM- DS-431-26/27-2013).

Propozycja Wnioskodawcy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla sorafenibu o leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem, realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” (PPL Nexavar 2014).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS),

[REDACTED]

[REDACTED]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar® w programie leczenia RAI-R DTC podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar® w terapii RAI-R DTC.

<b>Cena zbytu netto</b>	[REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca (1078.0, Sorafenib)

**Proponowany instrument dzielenia ryzyka**

[Redacted content]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną sorafenibu przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

## 1.3 Metodyka analizy

### 1.3.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Nexavar® wykonano w oparciu o globalny model farmako-ekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem DTC, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych zdefiniowanych w modelu.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W analizie uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

### 1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Ze względu na wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności klinicznej między ocenianą interwencją a leczeniem wyłącznie objawowym (BSC), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej sorafenibu w porównaniu z BSC uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów ( $C_A$  i  $C_B$ ) oraz wyników zdrowotnych w postaci QALY ( $E_A$  i  $E_B$ ) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności (CEA), stanowiły zyskane lata życia (LYG).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, technologię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca od 31.10.2013 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 zł ( $3 \times 37\,127$  zł; *GUS 31/10/2013*).

Dla rozważanego w raporcie wskazania wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania.

### 1.3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

### 1.3.4 Horyzont czasowy

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) – dożywotni horyzont czasowy.

Zgodnie z publikowanymi danymi epidemiologicznymi, odsetki 10-letnich przeżyć chorych z opornym na leczenie jodem radioaktywnym wynoszą od 10% (*Durante 2006, Robbins 2006*) do 40% (*Schneider*

2012), co wskazuje, że horyzont 10-letni nie stanowi wystarczającego przybliżenia horyzontu dożywnotniego. Ze względu na brak innych danych odnośnie maksymalnego przeżycia chorych z RAI-R DTC, symulacje w analizie podstawowej przeprowadzono dla horyzontu 30 lat od rozpoczęcia terapii, tj. okresu, w którym prawdopodobieństwo przeżycia w porównywanych ramionach w modelu ekonomicznym (zgodnie z dopasowanymi krzywymi OS; zob. Rozdział 1.3.8.1.1) osiąga 0%. Pośredni horyzont czasowy wynoszący 10 i 20 lat testowano w analizie wrażliwości.

### 1.3.5 Dyskontowanie

[Redacted text block]

### 1.3.6 Model ekonomiczny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

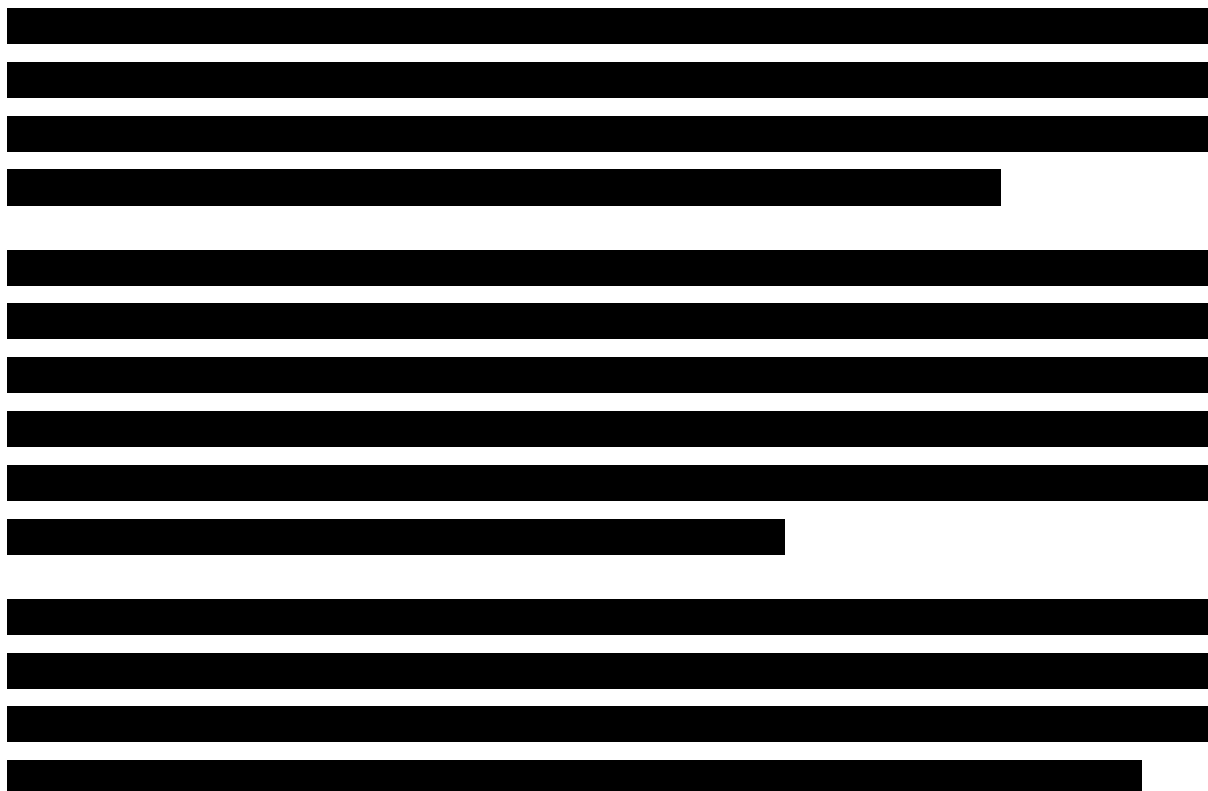
[Redacted text block]





Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia BSC.





### 1.3.7 Dane wejściowe modelu

W modelu kosztów-użyteczności sorafenibu można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- parametry określające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
  - krzywa przeżycia całkowitego (OS)
  - krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby
  - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby
- koszty i zużyte zasoby:
  - koszty sorafenibu
  - koszty monitorowania leczenia sorafenibem (w tym koszty podania leku i diagnostyki w programie)
  - koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia
  - koszty leczenia objawowego (farmakoterapia, świadczenia nielekowe, w tym radioterapia paliatywna) w okresie choroby stabilnej i po progresji choroby.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

### 1.3.8 Ocena wyników zdrowotnych

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), na ocenę których składa się:

- analiza przeżycia całkowitego – OS i przeżycia wolnego od progresji – PFS, polegająca na dopasowaniu teoretycznych krzywych przeżycia do danych z badania klinicznego;
- analiza jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), dostarczająca oszacowań użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Poszczególne składowe oceny wyników zdrowotnych omówiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.3.8.1 Modelowanie przeżycia

[Redacted content]

[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 text block]

[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 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 text block]

[Redacted text line]

[Large 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]	[Redacted text]
-----------------	-----------------

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

### 1.3.8.2 *Użyteczności stanów zdrowia*

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym sorafenibu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby;
- okres po wystąpieniu progresji choroby;
- zgon.

### 1.3.8.2.1 Przegląd systematyczny

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Przeszukania bazy informacji medycznej dokonano w dniu 3 września 2014 r. Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w tabeli.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w DTC.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Medline przez PubMed).

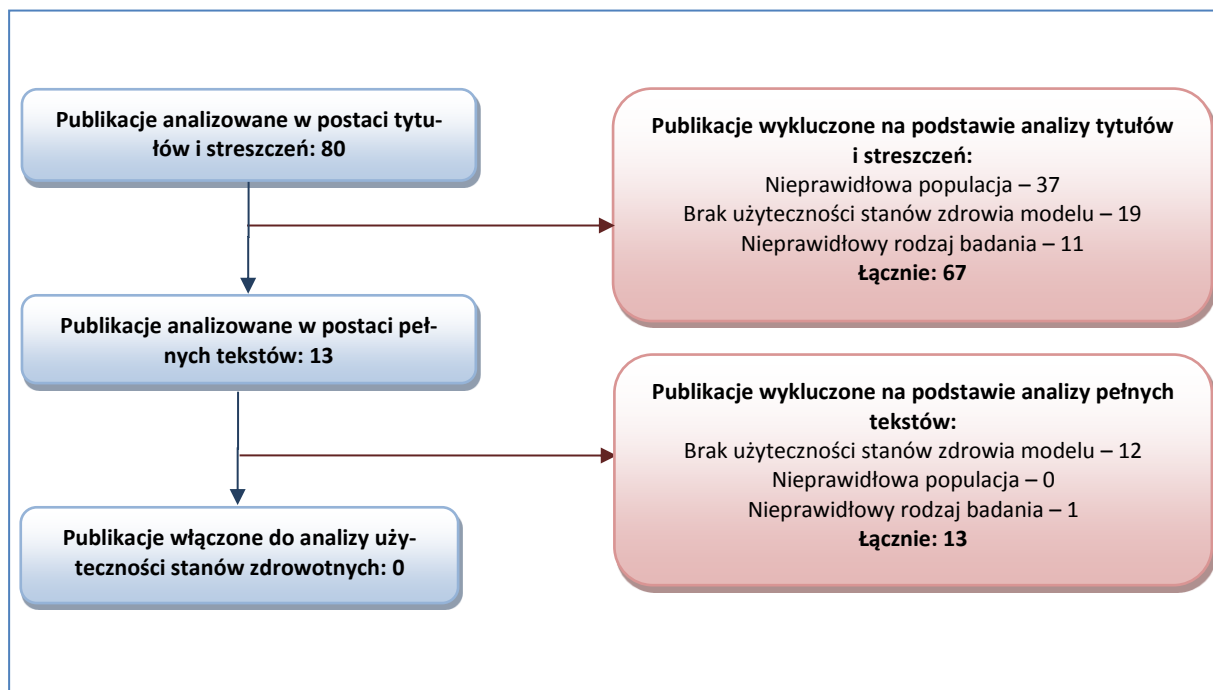
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	60 834
2	Health related quality of life OR HRQoL OR Quality adjusted life years OR QALY OR Euroqol OR EQ 5D OR TTO OR Time trade off OR Health utility index OR Standard gamble OR SF 6D	58 629
3	#1 AND #2	80
Data przeszukania bazy danych: 3 wrzesień 2014 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **80 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 13 publikacji, z czego żadna publikacja nie spełniła zdefiniowanych *a priori* kryteriów włączenia.



Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



W świetle braku publikowanych badań użyteczności w RAI-R DTC, jedynym możliwym do wykorzystania źródłem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych modelu były wyniki oceny HRQoL w badaniu *DECISION*, przedstawione szerszej w kolejnym rozdziale.

#### 1.3.8.2.2 Ocena użyteczności w badaniu *DECISION*

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w badaniu *DECISION* przeprowadzono z użyciem trzech instrumentów – kwestionariusza EuroQoL-5D (EQ-5D), wizualnej skali analogowej EuroQoL (EQ-VAS) oraz kwestionariusza ogólnego *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G), przy czym użyteczności oparte na preferencjach mierzono indeksem EQ-5D. Odpowiedzi na pytania zawarte w danym kwestionariuszu były udzielane samodzielnie przez pacjenta, wyjściowo oraz pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu. Ogółem, odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%. Dla każdego z instrumentów pomiaru HRQoL wykazano istotne statystycznie różnice między grupami sorafenibu i placebo w fazie podwójnego zaślepienia, na korzyść placebo (EQ-5D index: sorafenib – 0,693, placebo – 0,763; MD = -0,07;  $p < 0.0001$ ). Z drugiej strony, za minimalną istotną kliniczną różnicę (MID) uznaje się zmianę EQ-5D o co najmniej 0,10-0,12 (Pickard 2007). W związku z powyższym, pomimo wykazania istotnej statystycznie różnicy, zaobserwowany efekt może

nie być znamieny klinicznie. W analizie podstawowej zastosowano podejście konserwatywne, przyjmując oddzielne dla obu ramion użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby. Użyteczności te obliczono jako średnie ważone z wartości EQ-5D w kolejnych cyklach leczenia (tj. w trakcie otrzymywania sorafenibu lub placebo w fazie podwójnie zaślepionej), gdzie wagi stanowiły liczby pacjentów poddanych ocenie w poszczególnych cyklach (zob. *Tabela 52* w załączniku 3.2).

Ponieważ w badaniu *DECISION* nie wykonywano rutynowo pomiaru użyteczności po wystąpieniu progresji choroby, średnią użyteczność w stanie progresji obliczono na podstawie średniej ważonej użyteczności bezpośrednio po zakończeniu leczenia w grupach sorafenibu i placebo (podobnie, wagi stanowiły liczebności chorych wypełniających kwestionariusz; zob. *Tabela 52*). W modelu założono, że użyteczność po progresji jest jednakowa u wszystkich chorych niezależnie od otrzymywanego wcześniej leczenia. W badaniu *DECISION*, 312 z 416 pacjentów (76%) zakończyło leczenie w fazie podwójnie zaślepionej z powodu progresji choroby lub zdarzenia niepożądanego związanego z progresją choroby, w związku z czym pomiar EQ-5D po ostatnim cyklu leczenia można uznać za reprezentatywny dla użyteczności w stanie po progresji. Zestawienie obliczonych średnich użyteczności z badania *DECISION* zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe dane dla poszczególnych cykli leczenia przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2).

*Tabela 8. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu DECISION.*

Stan zdrowotny	Strategia leczenia	Użyteczność (indeks EQ-5D)	
		Średnia	SE
Choroba stabilna (PFS)	Sorafenib	0,72	0,07
	BSC	0,80	0,08
Progresja choroby	Sorafenib; BSC	0,64	0,06

Ponieważ pomiar HRQoL przeprowadzono w okresie otrzymywania leczenia, użyteczności pochodzące z badania *DECISION* uwzględniają tym samym utratę jakości życia wynikającą z działań niepożądanych. W związku z powyższym w modelu nie było konieczne zastosowanie dodatkowej redukcji użyteczności związanej z AEs.

W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne oszacowania użyteczności w chorobie stabilnej i progresji choroby, wyznaczone jako odchylenia o SE od wartości średnich (zob. Tabela 8). Ze względu na fakt, że zaobserwowana w badaniu *DECISION* różnica w HRQoL między sorafenibem a placebo nie osiągnęła poziomu istotności klinicznej (MID), w ramach AW rozważono dodatkowo wariant z założeniem jednakowej użyteczności w chorobie stabilnej dla porównywanych ramion leczenia (na poziomie grupy sorafenibu, tj. 0,72).

### 1.3.9 Ocena kosztów i zużytych zasobów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem zaawansowanego raka tarczycy. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich, nie uwzględniano również kosztów pośrednich.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Ceny leków nierefundowanych zaczerpnięto z bazy leków dostępnej na stronach Medycyny Praktycznej (<http://bazalekow.mp.pl/>).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2014, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł. Wycenę punktu rozliczeniowego w pozostałych zakresach świadczeń obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków ze wszystkich województw (zob. Rozdziały 3.9 i 3.10).

#### 1.3.9.1 Koszty sorafenibu

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Nexavar® we wskazaniu leczenia raka tarczycy, w analizie założono realizację leczenia sorafenibem w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z pełnym finansowaniem substancji czynnych stosowanych w programach lekowych z budżetu płatnika publicznego, przedstawione oszacowania kosztów sorafenibu są wspólne dla obu rozważanych perspektyw analizy (PPP i PPP+P).

W poniższej tabeli przedstawiono preparaty sorafenibu dostępne w ramach programu lekowego.

Tabela 9. Preparaty sorafenibu dostępne w ramach programu lekowego.

Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opakowania	Wielkość opakowania
Nexavar	200 mg	tabletki powlekane	doustnie	bliстер	112 tabletek

Urzędową cenę hurtową brutto produktu Nexavar® (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) założono na poziomie [REDACTED]).

W wariantcie z uwzględnieniem RSS ([REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]).

Tabela 10. Cena jednostkowa produktu Nexavar® dla płatnika.

Wariant cenowy	Cena zbytu netto za opakowanie (112 × 200 mg)	Cena hurtowa brutto za opakowanie (112 × 200 mg)
bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni miesięczny koszt sorafenibu obliczono przy założeniu średniej dawki dobowej leku w wysokości [REDACTED] (równoważnie – założeniu intensywności dawki równej [REDACTED]), [REDACTED].

Tabela 11. Koszt sorafenibu w 28-dniowym cyklu.

Wariant cenowy	Cena za opakowanie	Cena za mg *	Liczba zużytych mg / cykl **	Koszt leku / cykl ***
bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt sorafenibu w 28-dniowym cyklu wynosi [REDACTED] po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka oraz [REDACTED] bez uwzględnienia RSS. Koszt ten naliczono w modelu w okresie otrzymywania leczenia w programie.

W analizie wrażliwości testowano założenie minimalnej i maksymalnej dziennej dawki sorafenibu, obliczonych w oparciu o 95% CI dla intensywności dawki. Granice 95% CI obliczono jako odchylenia o  $1,96 \times SE$  od wartości średniej intensywności dawki ([REDACTED] przy czym  $SE = 1,4\%$ ).

Protokół badania *DECISION* zezwalał na kontynuowanie stosowania sorafenibu po wystąpieniu progresji w ramach fazy otwartej badania w przypadkach, gdy nadal obserwowano kliniczne korzyści z leczenia. Ogółem, sorafenib w fazie *open-label* otrzymało 55 z 207 (26,6%) pacjentów z grupy sorafenibu. Ze względu na fakt, że udokumentowana progresja w trakcie stosowania sorafenibu stanowi jedno z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 3.4), w analizie nie uwzględniono stosowania sorafenibu po wystąpieniu progresji choroby.

W analizie podstawowej założono, że pacjenci otrzymują porównywane interwencje przez cały okres przebywania w stanie wolnym od progresji choroby; innymi słowy, czas trwania leczenia w modelu jest wyznaczany zgodnie z przebiegiem krzywej PFS. Założenie to można uznać za konserwatywne w świetle faktu, że zarówno w badaniu *DECISION*, jak i w projekcie programu lekowego (*PPL Nexavar 2014*), możliwe było zakończenie leczenia także z innych, poza progresją lub zgonem, przyczyn (np. nieakceptowalnej toksyczności). Z drugiej strony, mediany PFS oraz mediany czasu leczenia w fazie zaślepionej badania były zbliżone (odpowiednio 10,8 vs 10,6 mies. w grupie sorafenibu i 5,8 vs 6,5 mies. w grupie placebo), co potwierdza zasadność przybliżania rozkładu czasu leczenia krzywą PFS.

Średnia liczba czterotygodniowych cykli leczenia w analizie podstawowej, wyznaczana przebiegiem podstawowych modeli Weibulla PFS (zob. *Tabela 4*), wyniosła odpowiednio 16,6 (sorafenib) i 10,5 (BSC).

W modelu ekonomicznym możliwe było także założenie ustalonej liczby cykli leczenia, na poziomie średniego czasu leczenia w fazie zaślepionej badania *DECISION* (odpowiednio 11,7 cykli 28-dniowych sorafenibu i 8,0 cykli placebo). W momencie przeprowadzenia analizy obserwacja w badaniu nie została jednak zakończona (leczenie sorafenibem w fazie podwójnie zaślepionej kontynuowało 43 chorych; *Brose 2014*), przez co podane wartości średnie mogą być niedoszacowane (są to tzw. średnie ograniczone okresem obserwacji, z ang. *restricted mean*). Z tego względu opcję z ustaloną liczbą cykli leczenia testowano jedynie w analizie wrażliwości.

### 1.3.9.2 Koszty podania sorafenibu

Świadczenia w celu podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek.

Produkt leczniczy Nexavar® jest stosowany doustnie, samodzielnie przez chorego. Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) oraz sposób podania leku założono, że wydanie produktu Nexavar® świadczeniobiorcom będzie rozliczane z częstotliwością raz na 28 dni w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 37/2014). Wycenę uwzględnionego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wycena świadczenia w celu wydania sorafenibu świadczeniobiorcom.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104,00

Koszt wydania sorafenibu świadczeniobiorcom wynosi 104,00 zł w każdym 28-dniowym cyklu przebywania chorych w programie. W ramach uwzględnionej porady mogą być również realizowane inne świadczenia związane z monitorowaniem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w programie (zob. Rozdział 1.3.9.3).

### 1.3.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w programie

Zakładając realizację leczenia sorafenibem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok).

Wartość punktową rocznego ryczałtu we wnioskowanym programie leczenia RAI-R DTC sorafenibem oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, określonych w opisie projektu programu (PPL Nexavar 2014; zob. także Rozdział 3.4). Zasady diagnostyki w programie, przy kwalifikacji do leczenia oraz w ramach monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności terapii, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu.

Badania przy kwalifikacji do leczenia		Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	
Badanie	Częstotliwość wykonywania	Badanie	Częstotliwość wykonywania
morfologia krwi z rozmazem	Jednorazowo przy kwalifikacji	morfologia krwi z rozmazem	co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące); ponadto w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby
oznaczenie stężenia hemoglobiny	j.w.		
oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	j.w.		
oznaczenie stężenia kreatyniny	j.w.	oznaczenie stężenia bilirubiny w	j.w.

Badania przy kwalifikacji do leczenia		Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	
Badanie	Częstotliwość wykonywania	Badanie	Częstotliwość wykonywania
		surowicy	
oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)	j.w.	oznaczenie stężenia kreatyniny	j.w.
test ciężowy u kobiet w wieku rozrodczym	j.w.	oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)	j.w.
scyntygrafia kości	j.w.	elektrokardiogram	Pierwsze badanie po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy; ponadto w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby
tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy	j.w.		
rtg lub tomografia komputerowa klatki piersiowej	j.w.		
elektrokardiogram	j.w.		
pomiar ciśnienia tętniczego	j.w.	Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała	j.w.
inne badania w razie wskazań klinicznych	w razie wskazań klinicznych	inne badania w razie wskazań klinicznych	w razie wskazań klinicznych

Ceny jednostkowe badań zaczerpnięto z następujących źródeł:

- Ceny badań obrazowych – scyntygrafii, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, rozliczanych oddzielnie z płatnikiem w ramach Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonna (ASDK), obliczono w oparciu o wartość punktową badań z katalogu ASDK (NFZ 82/2013) oraz cenę punktu rozliczeniowego dla poszczególnych zakresów ASDK, oszacowaną na podstawie Informatora o umowach NFZ (biorąc pod uwagę po jednym wybranym ośrodku z każdego województwa). Uwzględnione świadczenia przedstawiono w Rozdziale 3.7, a kalkulację ceny punktu – w Rozdziale 3.9.
- Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania badań laboratoryjnych oraz mniej kosztochłonna badań obrazowych (RTG, EKG), ceny tych badań (jak również testu ciężowego i pomiaru ciśnienia tętniczego) oszacowano w oparciu o aktualne, dostępne *online* cenniki usług wybranych 5 świadczeniodawców (Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu; Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Sokołowie Podlaskim; Szpital Powiatowy w Limanowej; Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej; Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu). Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w Rozdziale 3.7.

Zestawienie obliczonych cen jednostkowych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

Badanie	Średnia cena	Źródło
<b>Badania laboratoryjne</b>		
Morfologia krwi z rozmazem	■	Na podstawie komercyjnych cenników usług świadczeniodawców (5 ośrodków; zob. Rozdział 3.7)
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	■	
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	■	
Oznaczenie stężenia kreatyniny	■	
Oznaczenie aktywności AspAT	■	
Oznaczenie aktywności AlAT	■	
<b>Badania obrazowe z zakresu ASDK</b>		
Scyntygrafia kości	■	Na podstawie katalogu zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (wartość punktowa świadczeń) i Informatora o umowach NFZ (cena punktu); zob. Rozdział 3.7
Tomografia komputerowa obszaru ciała	■	
Tomografia komputerowa klatki piersiowej	■	
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy	■	
Rezonans magnetyczny obszaru ciała	■	
<b>Inne badania diagnostyczne</b>		
Test ciążowy	■	Na podstawie komercyjnych cenników świadczeniodawców (5 ośrodków; zob. Rozdział 3.7)
RTG klatki piersiowej	■	
Elektrokardiogram	■	
Pomiar ciśnienia tętniczego	■	

\* w czterech z 5 ośrodków, badanie było zawarte w cenie morfologii

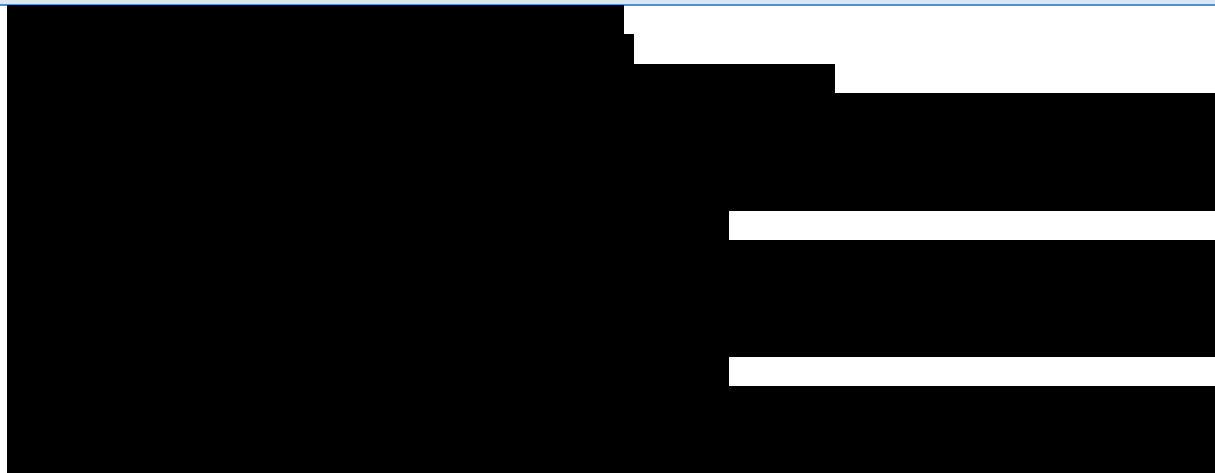
Roczną wartość ryczałtu za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym, przy czym liczbę wykonanych badań określono na podstawie zasad diagnostyki w projekcie programu lekowego (zob. Tabela 34). Kalkulacje rocznego ryczałtu przedstawia Tabela 14; szczegółowe objaśnienia związane z liczbą wykonań poszczególnych badań zamieszczono w przypisach pod tabelą.

Tabela 15. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie.

Badanie	Cena jednostkowa [zł]	Liczba jednostek / rok	Koszt ważony [zł]
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>			
Morfologia krwi z rozmazem	■	■	■



Badanie	Cena jednostkowa [zł]	Liczba jednostek / rok	Koszt ważony [zł]
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	■	■	■
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	■	■	■
Oznaczenie stężenia kreatyniny	■	■	■
Oznaczenie aktywności AspAT	■	■	■
Oznaczenie aktywności AIAT	■	■	■
Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym	■	■	■
Scyntygrafia kości	■	■	■
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy	■	■	■
RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej	■	■	■
Elektrokardiogram	■	■	■
Pomiar ciśnienia tętniczego	■	■	■
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</b>			
Morfologia krwi z rozmazem	■	■	■
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	■	■	■
Oznaczenie stężenia kreatyniny	■	■	■
Oznaczenie aktywności AspAT	■	■	■
Oznaczenie aktywności AIAT	■	■	■
Elektrokardiogram	■	■	■
Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała	■	■	■
<b>Razem</b>			■



Ostatecznie, roczny koszt diagnostyki w programie „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” oszacowano na [redacted] punktom rozliczeniowym NFZ. Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (zob. załącznik nr 2, NFZ 15/2014). W związku z powyższym, w ramieniu sorafenibu naliczano wartość ryczałtu w wysokości [redacted] w każdym 28-dniowym cyklu leczenia w programie.

Badania diagnostyczne w programie leczenia RAI-R DTC wykonuje się przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem, a następnie co 8-12 tygodni (badania laboratoryjne) lub co 6 miesięcy (badania obrazowe). Zakładając, że diagnostyka w okresie leczenia będzie rozliczana łącznie z podaniem leku w ramach uwzględnionej oddzielnie, realizowanej raz na 28 dni wizyty ambulatoryjnej (zob. Rozdział 1.3.9.2), do rocznych kosztów diagnostyki w ramieniu sorafenibu doliczono koszt wizyty ambulatoryjnej (podczas kwalifikacji do leczenia) o wycenie 104 zł, rozliczanej w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 37/2014).

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną kwotę ryczałtu za diagnostykę w programie, oszacowane w oparciu o skrajne założenia zużycia zasobów i cen jednostkowych. Założenia ww. wariantów i oszacowane koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Założenia skrajnych oszacowań cen ryczałtu w AW.

	Oszacowanie podstawowe	Oszacowanie minimalne	Oszacowanie maksymalne
Częstość wykonywania badań laboratoryjnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych, u których wykonywane są badania w momencie zakończenia leczenia z powodu innego niż progresja/zgon	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie ASDK	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ceny badań laboratoryjnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Oszacowanie podstawowe	Oszacowanie minimalne	Oszacowanie maksymalne
Inne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Roczna kwota ryczałtu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* granice 95% CI obliczono jako  $p \pm 1,96 \cdot SE$ , gdzie  $SE = \sqrt{p \cdot (1 - p) / n}$ ;  $p = r / n$ ;  $r = 48$ ;  $n = 207$ ;  $r$  – liczba pacjentów z badania *DECISION*, którzy zakończyli leczenie sorafenibem z powodu innego niż progresja/zgon,  $n$  – liczba pacjentów z ramienia sorafenibu w *DECISION*.

Minimalna i maksymalna roczna kwoty ryczałtu za diagnostykę w programie wynoszą odpowiednio [redacted]

### 1.3.9.4 Koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia

W modelu uwzględniono koszty działań niepożądanych w stopniu 3.-4., dla których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania w badaniu *DECISION* (zob. *Nexavar AK 2014*).

Częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia w badaniu *DECISION*, rozumiane jako liczby epizodów w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Częstość AE 3.-4. stopnia (liczba /cykl 28-dniowy) w badaniu *DECISION*.

Działanie niepożądane	Sorafenib			Placebo		
	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość / cykl	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość / cykl
Zespół ręka-stopa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Biegunka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysypka lub złuszczenie skóry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Utrata masy ciała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nadciśnienie tętnicze krwi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmniejszenie łaknienia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe częstości zdarzeń niepożądanych różnią się od wartości przedstawionych w publikacji *Brose 2014*, co wynika z faktu, że dane z publikacji dotyczyły odsetków pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod danego zdarzenia w czasie całego leczenia, podczas gdy w modelu uwzględ-

niono częstości rozumiane jako liczby epizodów przypadających na jednego leczonego, dodatkowo w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia. Biorąc pod uwagę, że poszczególne zdarzenia mogły wystąpić wielokrotnie u jednego chorego, zastosowane podejście nie jest obciążone ryzykiem niedoszacowania kosztów leczenia AE.

W ramach przeprowadzonej ankiety dotyczącej leczenia RAI-R DTC nie uzyskano oszacowań zużycia zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych (zob. Rozdział 3.5.3). W związku z powyższym, koszty leczenia AEs określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Nexavar® we wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego, dostarczonej przez Wnioskodawcę<sup>1</sup>. Przeprowadzono łącznie sześć wywiadów z polskimi ekspertami w dziedzinie onkologii i hepatologii (Dr Marta Skoczek, Dr Jarosław Nieckula, Dr med. Jan Korniluk, Dr n med. Jerzy Tujakowski, Dr med. Wojciech Rogowski, Dr Kazimierz Drosik). Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z publicznie dostępnych danych Ministerstwa Zdrowia (wykaz leków refundowanych; MZ 22/08/2014), Narodowego Funduszu Zdrowia oraz – w przypadku leków nier refundowanych – bazy leków Medycyny Praktycznej. Zestawienie całkowitych kosztów poszczególnych AEs zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast kalkulacje szczegółowe przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.6). Nie rozróżniano kosztów leczenia AEs w stopniach 3. i 4.

Tabela 18. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych st. 3.-4.

Działanie niepożądane	Koszt leczenia 1 epizodu AE [zł]	
	PPP	PPP+P
Zespół ręka-stopa	■	■
Biegunka	■	■
Wysypka lub złuszczenie skóry	■	■
Zmęczenie	■	■
Utrata masy ciała	■	■
Nadciśnienie tętnicze krwi	■	■
Zmniejszenie łaknienia	■	■

\* założono jak dla utraty masy ciała

<sup>1</sup> Zastosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna. Autorzy raportu (10 lutego 2009 r.): Helene Vioix, Usman Munir. Autorzy aktualizacji (wrzesień 2012 r.): Dorota Bolisęga, Anna Tytuła, Joanna Sękiewicz, Jakub Rutkowski - HTA Consulting Sp. z o.o..

Cykliczny (28-dniowy) koszt leczenia AE dla każdej strategii obliczono jako sumę iloczynów częstości występowania poszczególnych zdarzeń (w 28-dniowym cyklu; zob. Tabela 17) i jednostkowego kosztu ich leczenia (zob. Tabela 18). Koszty te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Średni koszt leczenia AEs w porównywanych ramionach terapii DTC, w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu.

Strategia leczenia	Koszt leczenia AE / cykl 28-dniowy [zł]	
	PPP	PPP+P
Sorafenib	██████████	██████████
BSC	██████████	██████████

Cykliczny koszt leczenia AE w wysokości ██████████) naliczano w każdym 28-dniowym cyklu przebywania chorych na terapii sorafenibem, a koszt równy ██████████ (PPP) naliczano w okresie leczenia BSC przed progresją choroby.

### 1.3.9.5 Koszty rutynowej opieki (BSC)

W ramach przeprowadzonego szybkiego przeglądu literatury nie zidentyfikowano publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia objawowego chorych z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W związku z powyższym, zużycie zasobów związanych z rutynową opieką nad chorymi z RAI-R DTC uzyskano od eksperta klinicznego (██████████) w ramach przeprowadzonej ankiety. Wzór i wyniki kwestionariusza przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.5). Kalkulację kosztów BSC przeprowadzono w podziale na farmakoterapię oraz świadczenia nefarmakologiczne (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, diagnostyka). Koszty paliatywnej radioterapii opisano oddzielnie (zob. Rozdział 1.3.9.6).

#### 1.3.9.5.1 Koszty farmakoterapii

Zgodnie z opinią eksperta, w ramach rutynowej opieki (BSC) nad chorymi z RAI-R DTC stosowane są bisfosfoniany, leki przeciwbólowe, hormony tarczycy oraz leki steroidowe. Dane dotyczące odsetków chorych stosujących poszczególne leki oraz przyjęte schematy dawkowania zamieszczono w poniższej tabeli. W przypadkach, gdy ekspert nie przedstawił danych dotyczących dawkowania, dawki dobowe przyjmowano na podstawie charakterystyki produktów leczniczych (lewotyroksyna) lub DDD (leki przeciwbólowe i steroidowe).

Tabela 20. Zużycie leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.

Grupa leków	Substancja czynna	Odsetek stosujących	Dawkowanie; częstość i czas stosowania
Bisfosfoniany	Kludronian	■	■
	Kwas pamidronowy	■	■
	Kwas zoledronowy	■	■
Hormony tarczycy	Lewotyroksyna	■	■
Leki przeciwbólowe	NLPZ (diklofenak)	■	■
	Słabe opioidy (tramadol)	■	■
	Silne opioidy (morfina)	■	■
Steroidy	Prednizon	■	■

\* łącznie 20-30% dla wszystkich grup leków; w analizie założono jednakowy udział NLPZ, silnych i słabych opioidów, pomijając możliwość stosowania skojarzenia ww. leków

\*\* średnia z zakresu dawek 150-300 mcg/d dla wskazania "terapia supresyjna w raku tarczycy"; na podst. *ChPL Euthyrox N 75*

^ dawkę dobową założono na poziomie DDD.

Kalkulacje cyklicznego, 28-dniowego kosztu farmakoterapii zamieszczono w poniższej tabeli. Ceny jednostkowe wykorzystanych preparatów poszczególnych substancji czynnych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.8.1). Do obliczeń wybrano preparaty stanowiące podstawę limitu w grupie, a w przypadkach, gdy podstawę limitu stanowiły preparaty złożone lub nierefundowane w rozważanym wskazaniu (NLPZ, tramadol) – preparaty najtańsze dla świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD. W przypadku dostępności różnych postaci leku (leki przeciwbólowe, steroidowe) uwzględniano preparaty stosowane doustnie.

Tabela 21. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – leki.

Substancja czynna	Odsetek stosujących	Zużycie [mg/d.]	Cena / mg [zł]		Koszt / 28 dni [zł] *	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Kludronian	■	■	■	■	■	■
Kwas pamidronowy	■	■	■	■	■	■
Kwas zoledronowy	■	■	■	■	■	■
Lewotyroksyna	■	■	■	■	■	■
NLPZ - diklofenak	■	■	■	■	■	■
Słabe opioidy - tramadol	■	■	■	■	■	■

Substancja czynna	Odsetek stosujących	Zużycie [mg/d.]	Cena / mg [zł]		Koszt / 28 dni [zł] *	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Silne opioidy – morfina	■	■	■	■	■	■
Prednizon	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■

\* koszt ważony odsetkiem stosujących, obliczany jako: % stosujących × zużycie mg/dzień × cena / mg × 28

Koszt leków stosowanych w ramach rutynowej opieki oszacowano na [redacted] w przeliczeniu na cykl 28-dniowy. Ze względu na fakt, że sorafenib stanowi terapię dodaną do BSC założono, że zużycie leków towarzyszących będzie jednakowe dla porównywanych strategii. Jako że leczenie towarzyszące stosowane jest w każdej fazie choroby, koszty farmakoterapii naliczono zarówno w stanie PFS jak i progresji choroby.

#### 1.3.9.5.2 Koszty świadczeń niefarmakologicznych

Zgodnie ze strukturą modelu farmakoekonomicznego, oszacowania zużytych zasobów przedstawiono w podziale na okresy choroby stabilnej (PFS) i progresji choroby. W modelu przyjęto, że cykliczne koszty opieki po wystąpieniu progresji choroby są jednakowe w obu ramionach leczenia, tj. niezależne od wcześniej stosowanej terapii. W kwestionariuszu nie uwzględniano zasobów zużywanych w ramach programu lekowego, gdyż koszty ponoszone w tym okresie szacowano oddzielnie w oparciu o projekt programu (PPL Nexavar 2014). Oddzielnie uwzględniano także koszty związane z leczeniem działań niepożądanych w grupach sorafenibu i BSC (zob. Rozdziały 1.3.9.3 i 1.3.9.4).

Dane dotyczące zużycia świadczeń w ramach BSC, przedstawione przez eksperta, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zużycie zasobów związanych z rutynową opieką w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia niefarmakologiczne.

Świadczenie	Choroba stabilna (PFS)		Progresja choroby	
	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania
Porada onkologiczna	■	■	■	■
Scyntygrafia kości	■	■	■	■
TK głowy	■	■	■	■
TK jamy brzusznej	■	■	■	■
TK klatki piersiowej	■	■	■	■

Świadczenie	Choroba stabilna (PFS)		Progresja choroby	
	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania
Badanie rezonansu magnetycznego	█	█	█	█
PET/CT	█	█	█	█

\* źródło: ankieta (█); zob. także Rozdział 3.5.

W poniższej tabeli przedstawiono średni 28-dniowy koszt BSC w zdefiniowanych stanach, obliczony w oparciu o powyższe dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowych świadczeń (szczegóły – Rozdział 3.8.2). W przypadkach, gdy oszacowania odsetków pacjentów zostały przedstawione w postaci zakresu, w obliczeniach przyjmowano wartość średnią z zakresu.

Tabela 23. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia nefarmakologiczne.

Świadczenie	Choroba stabilna (PFS)		Progresja choroby		Koszt jednostkowy świadczenia [zł] ^	Koszt 28-dniowy [zł] *	
	% chorych otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / rok	% chorych otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / rok		Choroba stabilna (PFS)	Progresja choroby
Porada onkologiczna	█	█	█	█	█	█	█
Scyntygrafia kości	█	█	█	█	█	█	█
TK głowy	█	█	█	█	█	█	█
TK jamy brzusznej	█	█	█	█	█	█	█
TK klatki piersiowej	█	█	█	█	█	█	█
Badanie rezonansu magnetycznego	█	█	█	█	█	█	█
PET/CT	█	█	█	█	█	█	█
Razem	█	█	█	█	█	█	█

\* koszt ważony odsetkiem otrzymujących dane świadczenie, obliczany jako: % chorych otrzymujących świadczenie × liczba świadczeń / rok × Koszt jednostkowy świadczenia × 28/365,25

^ szczegóły obliczeń cen jednostkowych świadczeń w załączniku, zob. Rozdział 3.8.2

Koszt świadczeń stosowanych w ramach rutynowej opieki, w przeliczeniu na cykl 28-dniowy, oszacowano na 158,97 zł (w ramieniu BSC w okresie choroby stabilnej) i 242,38 zł (po progresji choroby, dla obu ramion leczenia). Koszty te ponoszone są w całości z budżetu płatnika publicznego, zatem są jednakowe z obu rozważanych perspektyw (PPP i PPP+P).



### 1.3.9.5.3 Koszty rutynowej opieki – zestawienie zbiorcze

Oszacowania średnich 4-tygodniowych kosztów farmakoterapii oraz innych świadczeń w okresie choroby stabilnej i po progresji, w podziale na wspólną perspektywę płatnika i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywę wyłącznie płatnika publicznego (PPP), zestawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 24. Koszty rutynowej opieki nad chorym z RAI-R DTC w okresie przed i po wystąpieniu progresji, w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.*

Stan zdrowotny	Koszt / 28 dni [zł] - świadczenia		Koszt / 28 dni [zł] - leki	
	PPP i PPP+P		PPP	PPP+P
Sorafenib, okres wolny od progresji	[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
	[redacted]			
BSC, okres wolny od progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Progresja choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

\* koszty leków towarzyszących; koszt sorafenibu uwzględniono oddzielnie (zob. Rozdział 1.3.9.1)

W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne koszty po progresji, oszacowane przy założeniu skrajnych wartości zużytych zasobów z zakresów przedstawionych przez eksperta, tj. odsetków chorych otrzymujących dane świadczenie i częstości świadczeń (zob. Tabela 22). Przykładowo, w przypadku świadczeń wykonywanych co 6 [redacted], koszt minimalny obliczano przy założeniu częstotliwości co [redacted] chorych (w oszacowaniu podstawowym zakładano w takim przypadku średnie wartości z zakresów). Jednocześnie w obu wariantach AW zachowano podstawowe ceny jednostkowe świadczeń oraz koszty farmakoterapii. Wyznaczone tym sposobem skrajne koszty świadczeń (bez farmakoterapii) wyniosły [redacted]

### 1.3.9.6 Koszty radioterapii paliatywnej

Zgodnie z opinią [REDACTED] przedstawioną w ramach przeprowadzonej ankiety, paliatywna radioterapia jest stosowana (obok innego leczenia objawowego) u [REDACTED] chorych z RAI-R DTC. W analizie przyjęto, że kurs RTH otrzymuje:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z aktualnymi zarządzeniami Narodowego Funduszu Zdrowia, świadczenia związane z RTH są rozliczane w ramach:

- „Katalogu radioterapii” (załącznik 1d do NFZ 89/2013) – koszt procedury
- „Katalogu świadczeń odrębnych” (załącznik 1b do NFZ 89/2013) – koszt hospitalizacji do radioterapii.

Wycenę świadczenia teleradioterapii paliatywnej z Katalogu radioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wycena teleradioterapii paliatywnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Radioterapia może być realizowana w trybie ambulatoryjnym (w ramach świadczenia „Teleradioterapia/ brachyterapia i terapia izotopowa w trybie ambulatoryjnym” o wycenie 0 pkt) lub w trybie hospitalizacji – zwykłej lub w oddziale radioterapii/onkologii klinicznej (odpowiednio w ramach świadczeń „Hospitalizacja do teleradioterapii” i „Hospitalizacja do teleradioterapii – w oddziale radioterapii/onkologii klinicznej”). Koszt hospitalizacji do radioterapii paliatywnej obliczono jako średni koszt ww. świadczeń, ważony ich udziałami w 2013 r. Dane dotyczące średniej wyceny oraz liczby wystąpień grup zaczerpnięto ze Statystyk JGP, narzędzia dostępnego online na stronach Funduszu (<http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>). Odpowiednie kalkulacje przedstawiono w poniższej tabeli.



### 1.3.10 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 27. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej
Krzywa przeżycia całkowitego (OS)	Sorafenib	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 4,0912; Shape = 1,3345
Hazard względny zgonu	Sorafenib vs BSC	0,613
Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	Sorafenib	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 2,8279; Shape = 1,1512
	BSC	Parametry modelu Weibulla: Intercept = 2,8279; Shape = 1,1512, Treat = -0,4777
Intensywność dawki sorafenibu		[redacted]
Czas trwania leczenia		Do wystąpienia progresji choroby lub zgonu (zgodnie z przebiegiem krzywych PFS)
Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar® (112 tab. × 200 mg)	bez RSS	[redacted]
	w ramach RSS	[redacted]
Koszt podania sorafenibu		[redacted]
Koszt diagnostyki / monitorowania w programie		[redacted]
Koszt kursu radioterapii paliatywnej		[redacted]
Odsetek chorych otrzymujących radioterapię paliatywną	Sorafenib	[redacted]
	BSC	[redacted]
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (leki)	Sorafenib; BSC	[redacted]
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (świadczenia)	BSC	[redacted]
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (leki)	Sorafenib; BSC	[redacted]
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (świadczenia)	Sorafenib; BSC	[redacted]
Koszt leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia	Sorafenib	[redacted]
	BSC	[redacted]
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (PFS)	Sorafenib	[redacted]
	BSC	[redacted]
Użyteczność w stanie progresji choroby		[redacted]

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	■
	Wyniki zdrowotne	■
Horyzont czasowy		■

\* w ramach RSS marża hurtowa wynosi 1%

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.1.

### 1.3.11 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 28. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Populację docelową analizy stanowią chorzy z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym (PTC) / pęcherzykowym (FTC) / z komórek Hürthle'a (HTC)) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC).
Interwencja	Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®) w monoterapii chorych na DTC. Zalecana dawka dobową wynosi 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg), z możliwością modyfikowania dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (średnia dawka sorafenibu w analizie, przyjęta w oparciu o badanie DECISION, wyniosła 651 mg, tj. 81,4% dawki planowanej).
Komparatory	Jako komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto najlepsze postępowanie objawowe (BSC).
Punkty końcowe	<p>Modelowanie efektywności praktycznej ocenianej interwencji przeprowadzono w oparciu o wyniki rejestracyjnego badania RCT III fazy (DECISION).</p> <p>W modelu uwzględniono punkty końcowe wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>➢ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>time-to-progression</i>)</li> <li>➢ jakość życia oparta na preferencjach (użyteczność).</li> </ul> <p>Uwzględnienie powyższych punktów końcowych umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (AOTM 2010).</p>
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a BSC, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej sorafenibu uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i> , QALY).

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności (CEA), stanowiły zyskane lata życia (LYG).</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b></p>	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b></p>	<p>Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) – dożywotni horyzont czasowy. Symulacje w analizie podstawowej przeprowadzono dla horyzontu 30 lat od rozpoczęcia terapii, tj. okresu, w którym prawdopodobieństwo przeżycia w porównywanych ramionach w modelu ekonomicznym osiąga 0%.</p>
<p><b>Dyskontowanie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Struktura modelu</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Modelowanie przeżycia</b></p>	<p>[Redacted]</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p><b>Ocena kosztów</b></p>	<p>W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem zróżnicowanego raka tarczycy. Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.</p> <p>Urzędową cenę hurtową brutto produktu Nexavar® (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) założono na [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Koszty rutynowej opieki w ramach BSC oszacowano na podstawie kwestionariusza dotyczącego zużycia zasobów, uzupełnionego przez eksperta klinicznego z zakresu endokrynologii ([Redacted]). Zużycie zasobów w ramach programu lekowego (podanie sorafenibu, diagnostyka i monitorowanie leczenia) określono w oparciu o projekt programu lekowego (PPL Nexavar 2014). Z kolei koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Nexavar® we wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego, dostarczonej przez Wnioskodawcę.</p> <p>Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z publicznie dostępnych danych Ministerstwa Zdrowia (wykaz leków refundowanych; MZ 22/08/2014), Narodowego Funduszu Zdrowia oraz – w przypadku leków nierefundowanych – bazy leków Medycyny Praktycznej. W oszacowaniu ryczałtu za diagnostykę w programie wykorzystano ponadto dane z dostępnych cenników usług wybranych świadczeniodawców.</p>
<p><b>Ocena użyteczności</b></p>	<p>Użyteczności stanów zdrowotnych modelu (choroba stabilna – 0,72 (sorafenib) / 0,80 (BSC) i progresja choroby – 0,64) pochodzą z badania DECISION. Nie było konieczne zastosowanie dodatkowej redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi, gdyż pomiar HRQoL przeprowadzono w okresie otrzymywania leczenia, a zatem użyteczności z badania DECISION uwzględniały tym samym utratę jakości życia wynikającą z AEs.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych danych dotyczących użyteczności w populacji chorych z RAI-R DTC.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach metodyki (patrz: Rozdział 1.3).

### 1.3.12 Walidacja modelu

#### 1.3.12.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego)
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.

### **1.3.12.2 Walidacja konwergencji**

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania sorafenibu we wskazaniu leczenia raka tarczycy. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.3.12.3.



### 1.3.12.3 Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu *DECISION*. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne z badania <i>DECISION</i> (estymator K-M) *
Mediana PFS [mies.]	Sorafenib	11,3	10,8
	Plecebo/BSC	7,0	5,8
6-mies. PFS [%]	Sorafenib	72%	67%
	Plecebo/BSC	56%	49%
12-mies. PFS [%]	Sorafenib	48%	44%
	Plecebo/BSC	28%	31%
18-mies. PFS [%]	Sorafenib	31%	36%
	Plecebo/BSC	13%	17%
24-mies. PFS [%]	Sorafenib	19%	17%
	Plecebo/BSC	6%	8%
Mediana OS [mies.]	Sorafenib	41,8	b.d. (mediana nie osiągnięta)
	Plecebo/BSC	29,0	
6-mies. OS [%]	Sorafenib	95%	94%
	Plecebo/BSC	92%	95%
12-mies. OS [%]	Sorafenib	88%	88%
	Plecebo/BSC	81%	84%
18-mies. OS [%]	Sorafenib	80%	79%
	Plecebo/BSC	69%	74%
24-mies. OS [%]	Sorafenib	72%	74%
	Plecebo/BSC	58%	66%
30-mies. OS [%]	Sorafenib	64%	69%
	Plecebo/BSC	48%	60%

Porównanie median PFS oraz odsetków przeżyć ogólnych i wolnych od progresji w przedziałach 6-miesięcznych wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu. Odsetki przeżyć całkowitych w końcowej części krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu placebo są wyższe niż w modelu, gdyż wyniki empiryczne obejmują pacjentów przechodzących na aktywne leczenie sorafenibem po progresji choroby, podczas gdy krzywe przeżycia w modelu są skorygowane o wpływ *crossover*.

## 1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla sorafenibu we wskazaniu leczenia raka tarczycy

### 1.4.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

### 1.4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

### 1.4.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 3 września 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Medline przez PubMed. Dodatkowo przeszukano zasoby internetowe oraz referencje odnalezionych badań.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych oraz dotyczących języka publikacji.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla sorafenibu (Nexavar®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	sorafenib OR Nexavar	4 162
2	economic* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR cost-consequences OR cost-minimisation OR cost-minimization	547 322
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	60 834
4	#1 AND #2 AND #3	1

Data przeszukania: 3 wrzesień 2014 r.

#### 1.4.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

##### Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na zaawansowanego, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym (populacja zgodna z wnioskiem); w dalszej kolejności, w przypadku braku badań w populacji zgodnej z wnioskiem: chorzy na raka tarczycy (populacja szersza niż wskazana we wniosku)
- Interwencja: sorafenib w porównaniu z dowolną strategią leczenia RAI-R DTC
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne.

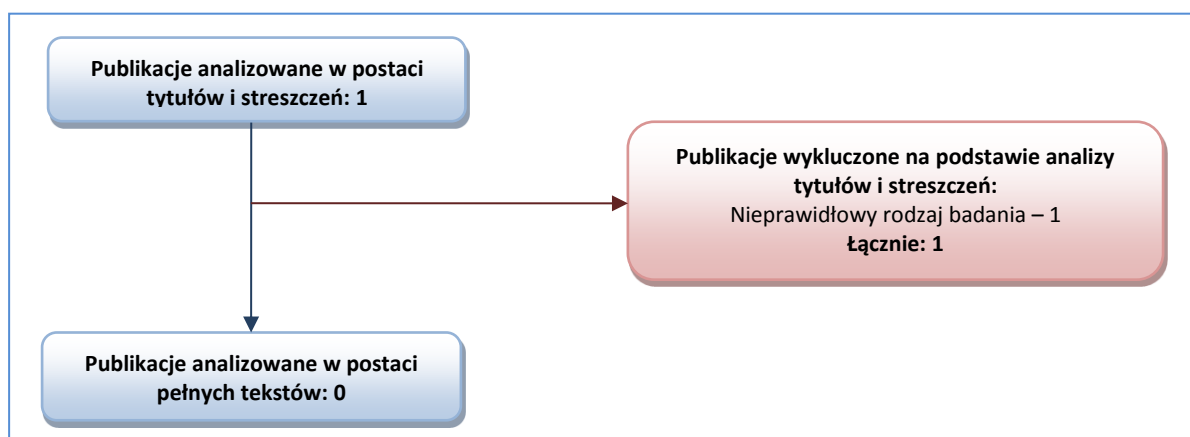
##### Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

#### 1.4.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Medline przez PubMed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 1 publikację. Nie zostały zidentyfikowane prace, które byłyby zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego zasobów Internetu nie zostały włączone żadne dodatkowe publikacje. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych przedstawiono poniżej w formie diagramu.

Wykres 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W rezultacie przeprowadzonego wyszukiwania nie została zidentyfikowana żadna praca spełniająca zdefiniowane kryteria włączenia. Jedyne badanie odnalezione w ramach przeglądu (Krajewska 2010)

stanowiło opis przypadku leczenia sorafenibem chorego z zaawansowanym rakiem tarczycy i zostało wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badania.

Jako że w strategii wyszukiwania badań ekonomicznych nie zastosowano dodatkowego zawężenia populacji raka tarczycy, przeprowadzony przegląd odnosi się zarówno do populacji wskazanej we wniosku (RAI-R DTC), jak i populacji szerszej niż wskazana we wniosku (rak tarczycy bez dodatkowych ograniczeń).

## 1.5 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (sorafenib; BSC);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Nexavar®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (111 381 zł/QALY)
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej
- wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

W dodatkowym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności w oparciu o miarę LYG.

### 1.5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (całkowitych i w podziale na wyróżnione kategorie) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w analizie podstawowej.

#### 1.5.1.1 Zestawienie kosztów

##### 1.5.1.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie ■■■ rocznie. Koszty w ramieniu sorafenibu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Sorafenib		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Koszty sorafenibu	██████████	██████████	█
Koszty podania leku w programie	████	████	█
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	████	████	█
Koszty leczenia działań niepożądanych	██	██	██
Koszty rutynowej opieki (BSC) *	████	████	████
<b>Łączny koszt</b>	██████████	██████████	██████████

\* Leki, świadczenia (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka), paliatywna radioterapia

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka tarczycy z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ w ramieniu sorafenibu (████████████████████) oraz ██████████ u chorych otrzymujących wyłącznie BSC. Kwota refundacji produktu leczniczego Nexavar® stanowi ██████████ całkowitych kosztów w ramieniu leczonym sorafenibem.

#### 1.5.1.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Analogiczne zestawienie wyróżnionych składowych kosztu leczenia DTC z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), zamieszczono w poniższej tabeli. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie █████ rocznie.

Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP+P).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Sorafenib		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Koszty sorafenibu	██████████	██████████	█
Koszty podania leku w programie	████	████	█
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	████	████	█
Koszty leczenia działań niepożądanych	██	██	██
Koszty rutynowej opieki (BSC) *	████	████	████
<b>Łączny koszt</b>	██████████	██████████	██████████

\* Leki, świadczenia (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka), paliatywna radioterapia

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka tarczycy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wynosi [redacted] w ramieniu sorafenibu ([redacted] bez uwzględnienia RSS) oraz [redacted] u chorych otrzymujących wyłącznie BSC. Kwota refundacji produktu leczniczego Nexavar® stanowi [redacted] (z RSS) lub [redacted] (bez RSS) całkowitych kosztów w ramieniu leczonym sorafenibem.

### 1.5.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie [redacted] rocznie) i niedyskontowanych wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia DTC.

Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC.

Wyniki zdrowotne	Sorafenib	BSC
Czas przeżycia całkowitego [lata]	[redacted]	[redacted]
Czas wolny od progresji choroby [lata]	[redacted]	[redacted]
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]

Uzyskane wyniki z uwzględnieniem dyskontowania przedstawiono na poniższym wykresie.





Efekt zdrowotny netto terapii z wykorzystaniem produktu Nexavar® wynosi [redacted] QALY licząc w wartościach dyskontowanych. Zastosowanie sorafenibu zamiast leczenia wyłącznie objawowego prowadzi do wydłużenia zarówno przeżycia wolnego od progresji choroby (dyskontowany efekt inkrementalny: [redacted]), jak i całkowitego czasu przeżycia (dyskontowany efekt inkrementalny: [redacted]).

## 1.5.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

### 1.5.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

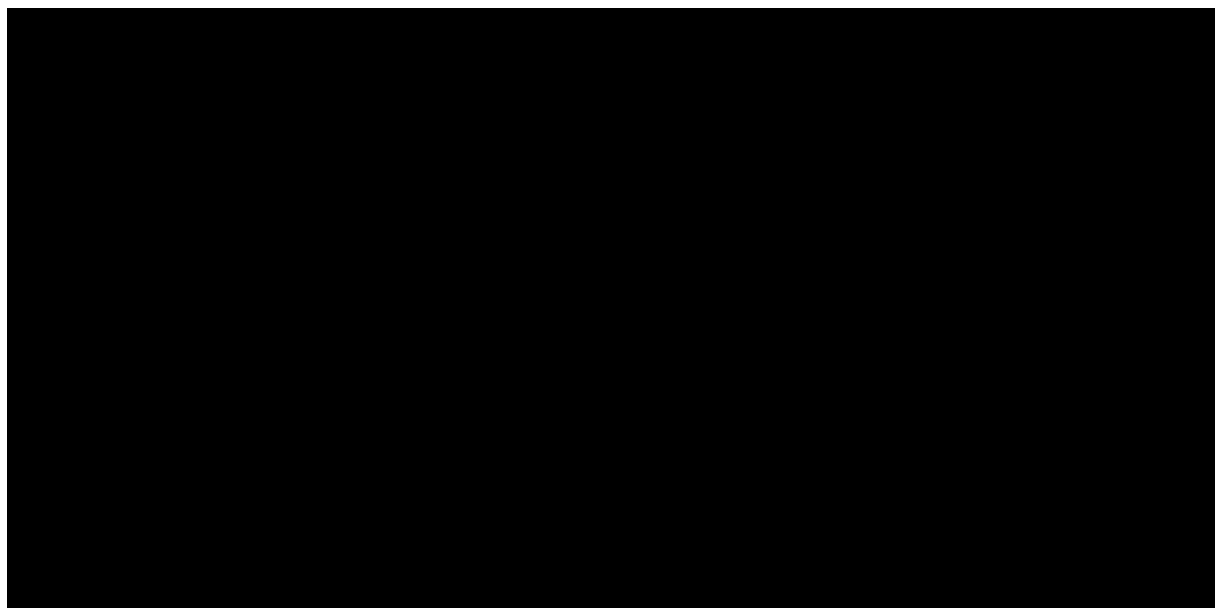
#### 1.5.2.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.



Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [redacted] w horyzoncie dożywotnim.

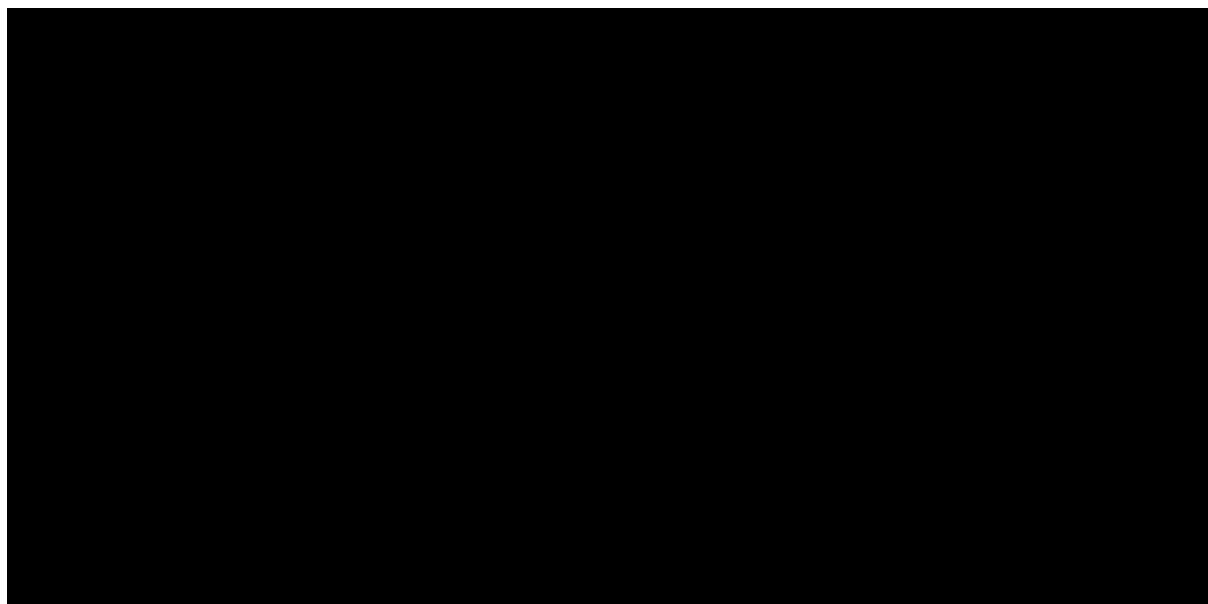
#### 1.5.2.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.



Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [redacted] w horyzoncie dożywotnim.

### 1.5.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

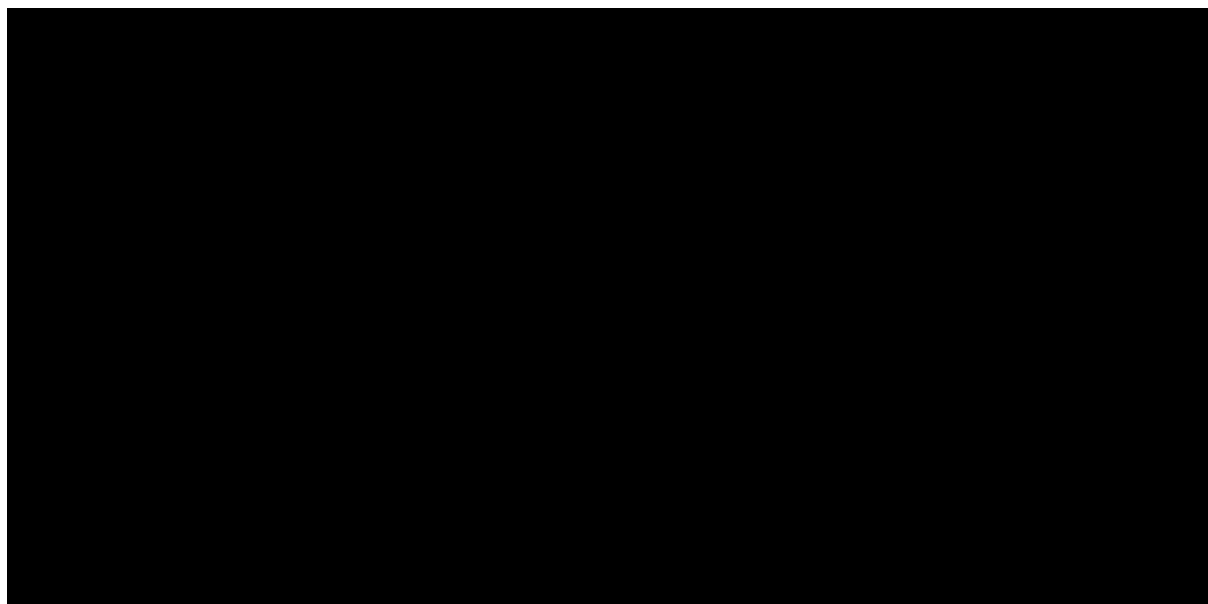
#### 1.5.2.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego sorafenib lub BSC w ramach leczenia DTC, inkrementalne koszty i efekty w ramieniu sorafenibu oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.



Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi [redacted] QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [redacted] w horyzoncie dożywotnym.

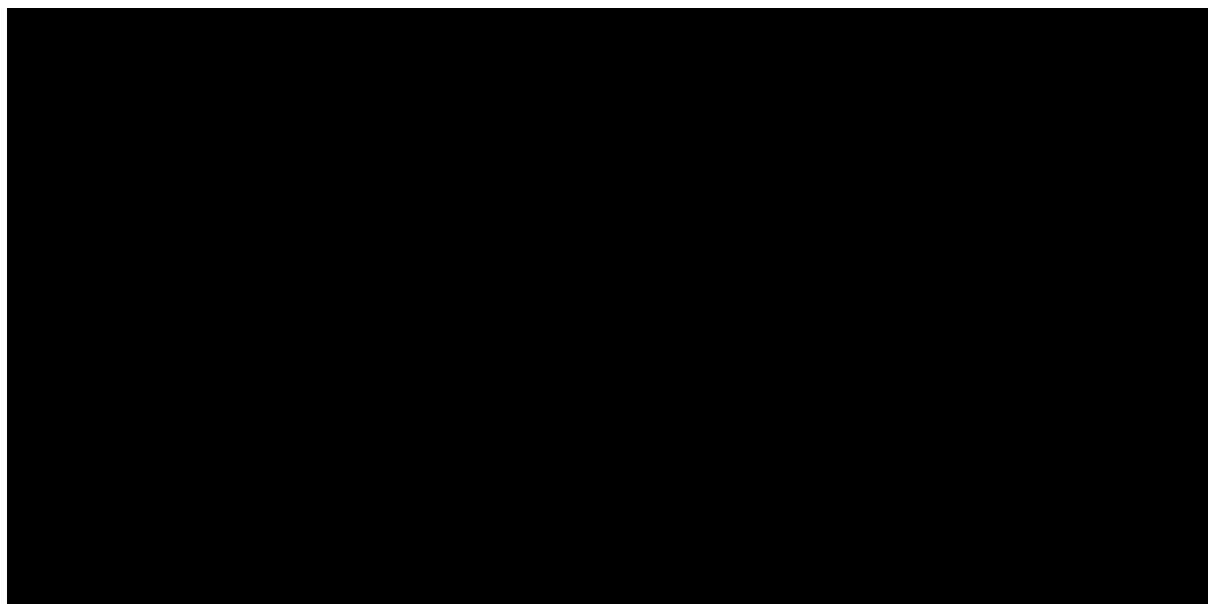
#### 1.5.2.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.



Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi [redacted] QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [redacted] w horyzoncie dożywotnim.

### 1.5.3 Analiza kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia

W ramach analizy kosztów-efektywności, jako jednostkę wyników zdrowotnych przyjęto zyskane lata życia (LYG), które są drugą obok QALY rekomendowaną miarą efektu zdrowotnego terapii onkologicznych. Wynikiem analizy kosztów-efektywności jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu wnioskowanej technologii (sorafenib) zamiast komparatora (BSC).

#### 1.5.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.5.3.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Sorafenib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

### 1.5.3.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-efektywności sorafenibu z perspektywy poszerzonej (płatnika publicznego + pacjenta), z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Sorafenib	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Wartość współczynnika ICER dla terapii sorafenibem ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy wynosi ██████.

### 1.5.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.5.3.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, bez uwzględnienia instrumentu ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Sorafenib	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego.

### 1.5.3.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-efektywności sorafenibu z perspektywy poszerzonej (płatnika publicznego + pacjenta), bez uwzględnienia instrumentu ryzyka, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Sorafenib	██████	████	██████	████	██████
BSC	██████	████			

Wartość współczynnika ICER dla terapii sorafenibem ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy wynosi ████████.

### 1.5.4 Analiza progowa

W ramach analizy progowej dla ceny wnioskowanej technologii obliczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla strategii sorafenibu jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (111 381 zł).

Analizę wykonano dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (tj. przy założeniu urzędowej marży hurtowej 5%) oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (tj. przy założeniu marży hurtowej █████, obowiązującej w ramach RSS).

Wyniki analizy progowej ceny produktu Nexavar® (112 tabletek × 200 mg) w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Nexavar®.

Perspektywa	Cena progowa – wariant bez RSS (marża hurtowa 5%) *	Cena progowa – wariant z RSS (marża hurtowa 1%) *
Wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	██████	██████
Płatnika publicznego (PPP)	██████	██████

\* Maksymalna cena zbytu netto opakowania produktu Nexavar®, przy której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (111 381 zł)

Maksymalna cena zbytu netto produktu leczniczego Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza wysokości progu kosztowej efektywności, wynosi ████████

██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████  
██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.



## 1.6 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości – deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) – wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 1.6.1 Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 43. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
[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]

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 1.6.2 Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skończoność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
  - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
  - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
  - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora, przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym przyjmują nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze ist-

nieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości nieujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, użyteczności i prawdopodobieństwa. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym  $[0; 1]$  i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak hazard względny (HR) lub ryzyko względne (RR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny (Briggs 2002). Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

W oparciu o powyższe kryteria określono rozkłady prawdopodobieństwa dla następujących kategorii zmiennych:

- parametry krzywych przeżycia całkowitego;
- parametry krzywych przeżycia wolnego od progresji;
- użyteczności stanów zdrowia;
- zużycie zasobów;
- koszty.

W przypadku braku wiarygodnych danych dotyczących niepewności oszacowań parametrów, w PSA zakładano błąd standardowy w wysokości 20% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności równy 20%). Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), jednak z uwagi na bardzo niski udział świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są bardzo zbliżone.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Parametr modelu	Rozkład w PSA	Średnia rozkładu	SE
████████████████████	█	█	█
██████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
██████████████	█	█	█
██████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
██████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
██████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█
████████████████████	█	█	█

### 1.6.3 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

#### 1.6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.6.3.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii sorafenibem
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii sorafenibem
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii sorafenib oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej
- ceny zbytu netto produktu Nexavar®, przy której ICUR osiąga wartość progową (111 381 zł/QALY).

Tabela 45. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Wariant podstawowy									
OS: model log-normalny									
OS: model log-logistyczny									
OS: korekta wpływu <i>crossover</i> metodą IPE									
PFS: ocena badaczy (lokalna)									
Min. dzienna dawka sorafenibu									
Max. dzienna dawka sorafenibu									
Czas leczenia wg średniej liczby cykli									
Min. kwota ryczałtu za diagnostykę									
Max. kwota ryczałtu za diagnostykę									
Min. koszty po progresji									
Max. koszty po progresji									
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)									
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)									
Min. użyteczność przed progresją (BSC)									
Max. użyteczność przed progresją (BSC)									
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC									
Min. użyteczność po progresji									



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Max. użyteczność po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5 i 0%	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



#### 1.6.3.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 46. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Wariant podstawowy									
OS: model log-normalny									
OS: model log-logistyczny									
OS: korekta wpływu crossover metodą IPE									
PFS: ocena badaczy (lokalna)									
Min. dzienna dawka sorafenibu									
Max. dzienna dawka sorafenibu									
Czas leczenia wg średniej liczby cykli									
Min. kwota ryczałtu za diagnostykę									
Max. kwota ryczałtu za diagnostykę									
Min. koszty po progresji									
Max. koszty po progresji									
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)									
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)									
Min. użyteczność przed progresją (BSC)									
Max. użyteczność przed progresją (BSC)									
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC									
Min. użyteczność po progresji									
Max. użyteczność po progresji									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 20 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



### 1.6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

#### 1.6.3.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii sorafenibem
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii sorafenibem
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii sorafenib oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej
- ceny zbytu netto produktu Nexavar®, przy której ICUR osiąga wartość progową (111 381 zł/QALY).

Tabela 47. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
OS: model log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
OS: model log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
OS: korekta wpływu crossover metodą IPE	████	████	████	████	████	████	████	████	████
PFS: ocena badaczy (lokalna)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. dzienna dawka sorafenibu	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. dzienna dawka sorafenibu	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Czas leczenia wg średniej liczby cykli	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. kwota ryczałtu za diagnostykę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. kwota ryczałtu za diagnostykę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. koszty po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. koszty po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. użyteczność przed progresją (BSC)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. użyteczność przed progresją (BSC)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. użyteczność po progresji	████	████	████	████	████	████	████	█	████



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Max. użyteczność po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5 i 0%	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



#### 1.6.3.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 48. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
OS: model log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
OS: model log-logistyczny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
OS: korekta wpływu <i>crossover</i> metodą IPE	████	████	████	████	████	████	████	████	████
PFS: ocena badaczy (lokalna)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. dzienna dawka sorafenibu	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. dzienna dawka sorafenibu	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Czas leczenia wg średniej liczby cykli	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. kwota ryczałtu za diagnostykę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. kwota ryczałtu za diagnostykę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. koszty po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. koszty po progresji	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Min. użyteczność przed progresją (sorafenib)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. użyteczność przed progresją (sorafenib)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. użyteczność przed progresją (BSC)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Max. użyteczność przed progresją (BSC)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Jednakowa użyteczność PFS dla sorafenibu i BSC	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Min. użyteczność po progresji	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Max. użyteczność po progresji	████	████	████	████	████	████	████	█	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Nexavar® [zł] *
Dyskontowanie: 5 i 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5 i 0%	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 20 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



## 1.6.4 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

### 1.6.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

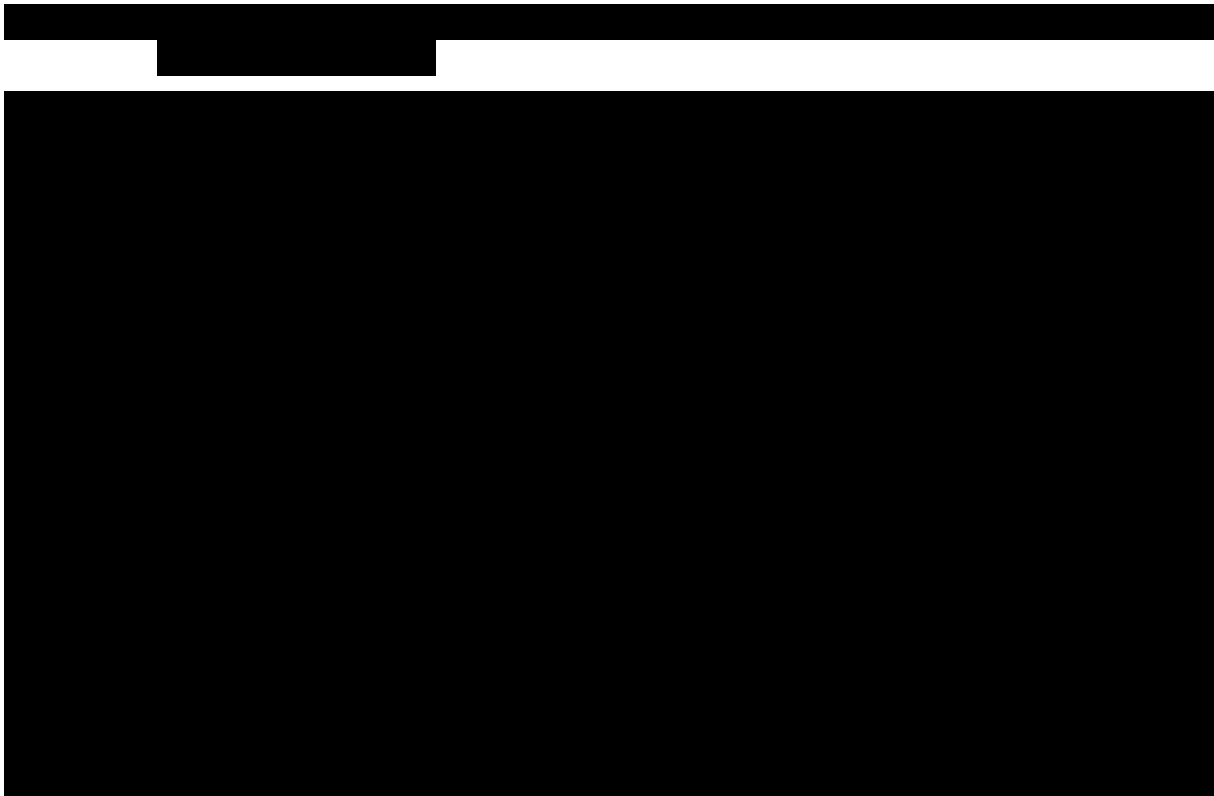
Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności dla 1000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

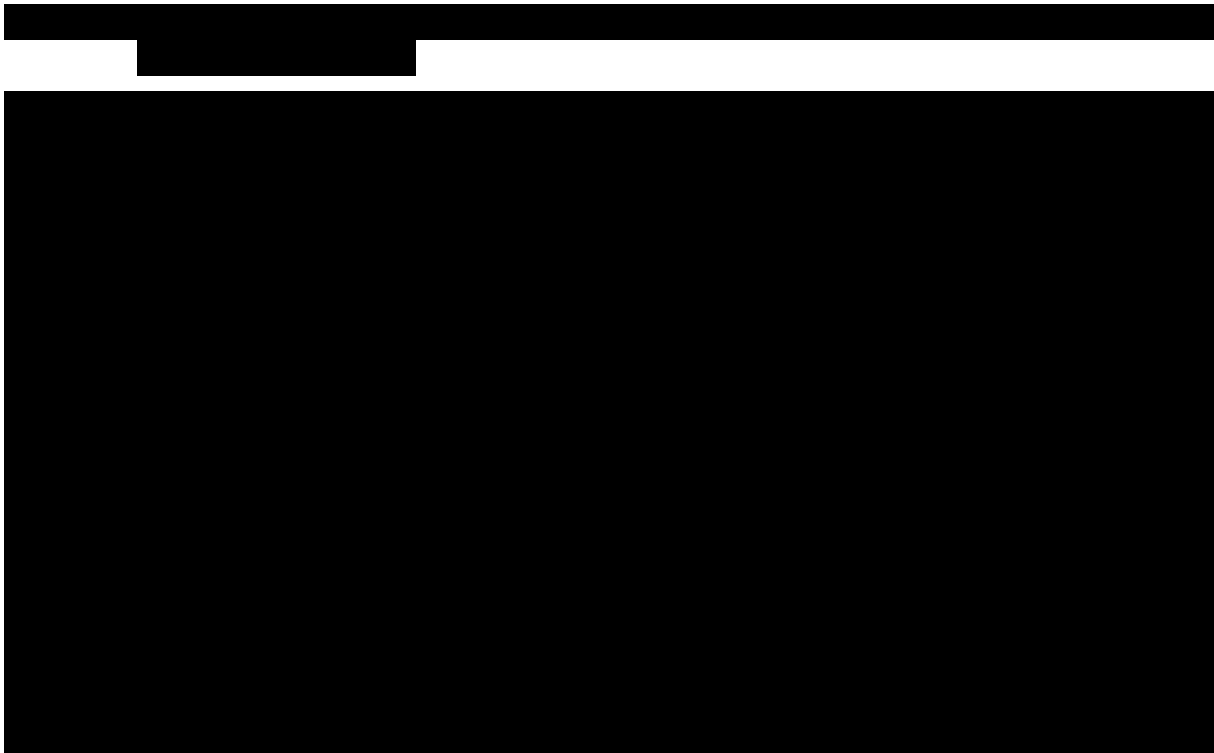
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	██████	████	██████	████	██████
BSC	██████	████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ████████ i jest nieco niższy od uzyskanego w analizie deterministycznej (██████; zob. Tabela 35).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami sorafenibu oraz BSC uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) w grupie sorafenibu. Wyróżniony czerwonym kwadratem punkt reprezentuje średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sorafenibu jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).





### 1.6.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

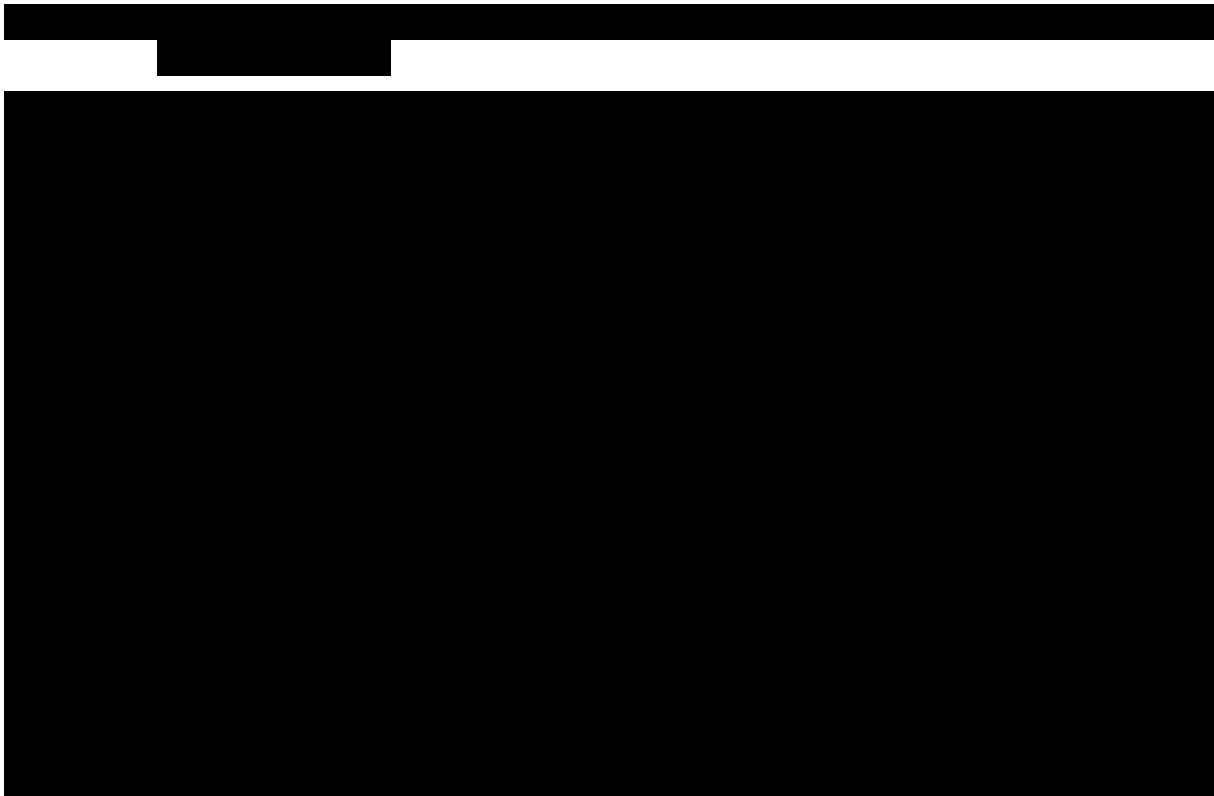
Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki PSA: Sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

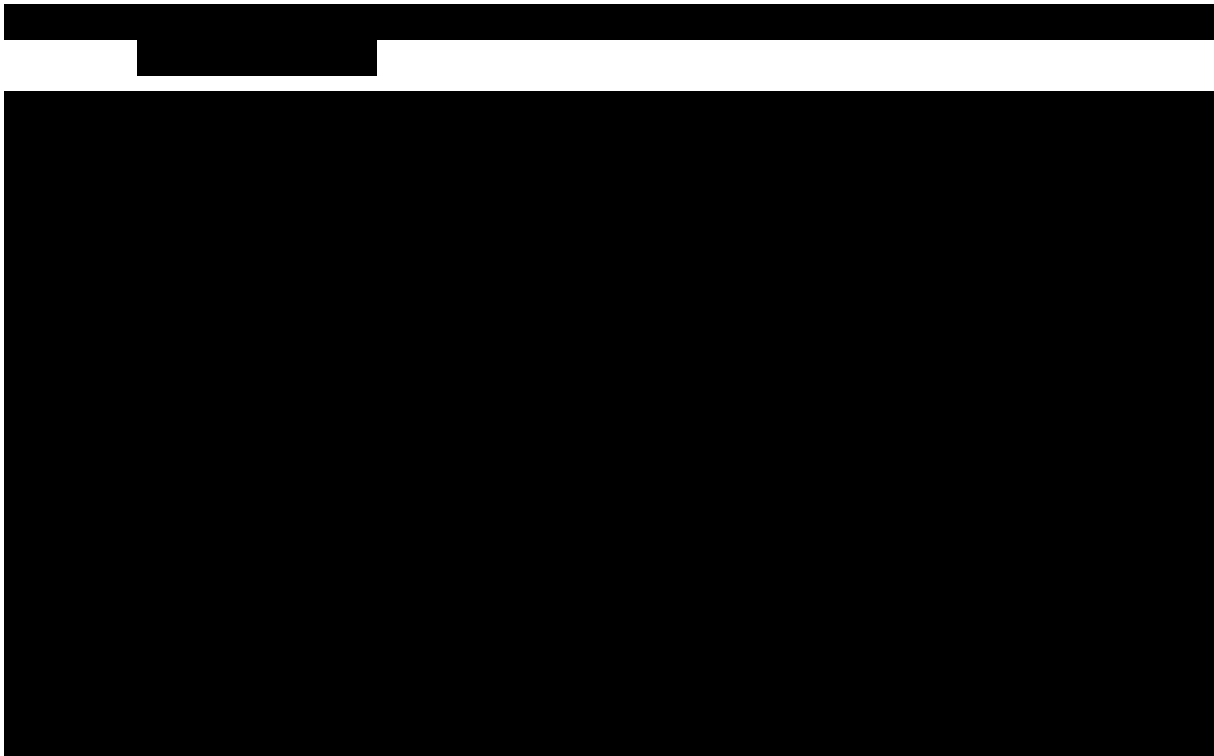
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	██████	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████ i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej (██████; zob. Tabela 37).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami sorafenibu oraz BSC uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) w grupie sorafenibu. Wyróżniony czerwonym kwadratem punkt reprezentuje średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sorafenibu jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).



## 1.7 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Nexavar® (sorafenib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”. W rozważanej populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC), dostępne opcje terapeutyczne o zadowalającej skuteczności i profilu bezpieczeństwa są bardzo ograniczone. W opinii eksperta klinicznego (██████████), ██████████ pacjentów z RAI-R DTC nie otrzymuje żadnego aktywnego leczenia, a u ██████████ chorych stosowana jest dodatkowo paliatywna radioterapia. Podobnie, zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii: *„nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w rakach zróżnicowanych tarczycy — zastosowanie CTH (np. monoterapia doksorubicyną) w stadium uogólnienia i po wyczerpaniu możliwości leczenia izotopowego wiąże się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, a wolny przebieg choroby nie uzasadnia podejmowania toksycznego leczenia. Osoby z rozsiałą 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” (PUO 2013)*. Sorafenib, jedyny obecnie lek z tej grupy zarejestrowany we wskazaniu RAI-R DTC, wykazał istotnie wyższą skuteczność od placebo w ocenie PFS w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu RCT III fazy *DECISION*. Po skorygowaniu wyników analizy przeżycia całkowitego (OS) o wpływ przechodzenia pacjentów z ramienia placebo na terapię sorafenibem (*crossover*), w badaniu wykazano także istotne statystycznie wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w ramieniu badanej interwencji. Jakość życia chorych w trakcie leczenia produktem Nexavar® była niższa niż u chorych leczonych wyłącznie objawowo, przy czym zaobserwowane różnice nie były istotne klinicznie. W świetle powyższych wyników, sorafenib stanowi potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RAI-R DTC.

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności, koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania sorafenibu do najlepszego leczenia objawowego (BSC) wyniósł ██████████ po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę paliatywny charakter leczenia zaawansowanego DTC, uzyskana wartość ICER wydaje się umiarkowana, pomimo przekroczenia ustalonego progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce. W zdecydowanej większości wariantów analizy wrażliwości, podstawowe oszacowanie ICUR zmieniało się w zakresie ██████████. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miał wybór modelu przeżycia całkowitego. W przypadku założenia krzywych logarytmicznych OS – log-normalnej lub log-logistycznej, wartość ICUR zmniejszała się o ██████████, zbliżając się do progu kosztowej-efektywności. Z kolei w wariancie z założeniem alternatyw-

nej metody korekty przeżycia ze względu na *crossover*, koszt dodatkowego QALY zwiększał się o ponad [ ] w stosunku do oszacowania podstawowego.

Założenie pośredniego horyzontu (10 i 20 lat) nie miało znaczącego wpływu na koszt dodatkowego QALY (zmiana odpowiednio o [ ]). Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że u ok. 10% chorych z RAI-R DTC uzyskiwane są 10-letnie przeżycia, dlatego wydaje się, że realistyczne przybliżenie horyzontu dożywnotnego stanowi okres co najmniej 20 lat. Ponieważ wyniki w horyzoncie 20 i 30-letnim były niemal identyczne, przyjęty w analizie podstawowej okres 30-letni można uznać za akceptowalny.

Założenie jednakowych użyteczności w ramionach sorafenibu i BSC w okresie wolnym od progresji, uzasadnione brakiem istotnej klinicznie różnicy między grupami w ocenie EQ-5D, prowadziło do niewielkiego zmniejszenia ICUR (o 8%). Założenie minimalnych (maksymalnych) oszacowań użyteczności po progresji prowadziło do niewielkiego wzrostu (spadku) ICUR, co wynika z faktu, że zastosowanie sorafenibu prowadzi do wydłużenia zarówno PFS, jak i przeżycia po progresji.

Dawka dobową sorafenibu w programie lekowym wynosi 800 mg, przy czym w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych istnieje możliwość zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia według schematu określonego w opisie programu (*PPL Nexavar 2014*). W badaniu *DECISION*, rzeczywista dawka produktu Nexavar® wynosiła 651 mg/dobę, tj. stanowiła 81,4% dawki planowanej. Ponieważ zarówno dawka początkowa sorafenibu, jak i zasady modyfikacji dawkowania w badaniu *DECISION* były zgodne z określonymi w opisie programu, wykorzystanie w modelu średniej rzeczywistej dawki z badania jest w pełni uzasadnione. W analizie nie testowano wariantu z założeniem stosowania planowanej dawki 800 mg/d bez przerw w leczeniu, gdyż w praktyce około 2/3 pacjentów leczonych sorafenibem wymaga zarówno czasowego przerwania leczenia jak i redukcji dawek (*Brose 2014*). W związku z powyższym, założenie 100% intensywności dawki na poziomie kohorty byłoby nierealistyczne.

Za mocną stronę analizy ekonomicznej należy uznać wykorzystanie poprawnie zaprojektowanego, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy (*DECISION*) jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – rozkładów przeżycia (OS i PFS), użyteczności stanów zdrowia, ekspozycji na leczenie oraz częstości działań niepożądanych. Badanie *DECISION* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu ośrodków polskich. Nieliczne ograniczenia związane z wykorzystanym źródłem danych podsumowano w Rozdziale 1.8.

W momencie przeprowadzenia analizy przeżycia w badaniu *DECISION* (data odcięcia danych: 31. sierpnia 2012 r.), obserwacją OS było objęte ponad 70% pacjentów w każdej z grup. Modelowanie długookresowych wyników wymagało zatem ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont badania RCT. Opierając się na różnorodnych kryteriach wyboru modelu (formalne kryteria statystyczne jakości dopasowania do danych - AIC, BIC, wizualna ocena krzywych przeżycia i funkcji skumulowanego hazardu, zasadność biologiczna i kliniczna przebiegu krzywych), jako podstawową krzywą OS w ramieniu sorafenibu przyjęto model Weibulla. Przeprowadzona analiza oraz ocena wizualna wskazywały także na zasadność łącznego modelowania przeżycia dla obu grup, tj. – w przypadku modelu Weibulla – założenia proporcjonalnego hazardu. W związku z powyższym, krzywą OS w ramieniu placebo wyznaczono w oparciu o krzywą przeżycia dla sorafenibu, przeskalowaną przy założeniu stałego hazardu względnego zgonu. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji, w modelu wykorzystano wartość HR pochodzącą z analizy skorygowanej o wpływ *crossover* (z użyciem metody RPSFT). Mediany przeżycia dla dopasowanych w ten sposób krzywych wyniosły 41,9 miesięcy w ramieniu sorafenibu i 29,0 miesięcy w grupie BSC. W trzech niekontrolowanych badaniach II fazy dla sorafenibu w leczeniu zaawansowanego, opornego na leczenie jodem radioaktywnym raka tarczycy, mediany OS wyniosły: 34,5 mies. (95% CI: 19; 50) w grupie chorych z DTC (n=31; *Schneider 2012*), 32,4 mies. (95% CI: 18,2; 47,1) w podgrupie chorych z DTC/nisko zróżnicowanym rakiem tarczycy (n=47; *Keefe 2011*) oraz kolejno 23 mies. (95% CI: 18; 34) w grupie PTC (chorzy uprzednio nieleczeni CTH; n=33), 37,5 mies. (95% CI: 4; 42,5) w grupie PTC (chorzy wcześniej leczeni CTH; n=8) i 24,2 mies. (95% CI: 11; 37,5) w grupie HTC/FTC (n=11; *Kloos 2009*). Oszacowania te są niższe od projekcji dopasowanego modelu przeżycia, co może wynikać z niewielkiej liczby chorych oraz mniej restrykcyjnych kryteriów włączenia w badaniach II fazy.

Ze względu na fakt, że przechodzenie pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem następowało po stwierdzeniu progresji choroby, wyniki analizy PFS nie były obciążone – jak w przypadku przeżycia całkowitego – wpływem *crossover*. Modele przeżycia wolnego od progresji dopasowano zatem do nieskorygowanych danych PFS z populacji ITT, a wyboru modelu do analizy podstawowej (Weibulla) dokonano w oparciu o analogiczne kryteria jak w przypadku modelowania OS. W analizie podstawowej oparto się na głównej definicji PFS z badania *DECISION*, tj. ocenie niezależnej komisji (ocena centralna), natomiast alternatywną ocenę badaczy (ocena lokalna) testowano w analizie wrażliwości, nie obserwując znaczących zmian wyników (██████████).

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym wyróżniono standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po pro-

gresji choroby - PPS, zgon). Zastosowany model, określany w literaturze jako *partitioned survival model* lub model AUC (od *area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia), jest bardzo zbliżony do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej. Podejście to nie wymaga jednak – w odróżnieniu od modeli Markowa – obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, gdyż rozkład kohorty w poszczególnych stanach w każdym cyklu jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Przykładowo, wyznaczenie odsetka chorych przebywającego w stanie „zgon” w danym cyklu modelu AUC wymaga jedynie znajomości krzywych OS (odsetek ten stanowi dopełnienie do jedności prawdopodobieństwa przeżycia do określonego cyklu), natomiast w przypadku klasycznego modelu Markowa wymagane jest wprowadzenie prawdopodobieństw zgonu oddzielnie dla stanów przed i po progresji choroby. W niniejszym przypadku, gdzie dostępne były krzywe przeżycia w łącznej grupie, wybór typu modelu nie ma w praktyce żadnego znaczenia dla wyników, dlatego użycie prostszego i intuicyjnego modelu AUC jest w pełni uzasadnione.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 1.3.12.3), nie zidentyfikowano jednak żadnej publikowanej analizy dla leku Nexavar® we wskazaniu leczenia raka tarczycy.

## 1.8 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu *DECISION*, stanowiącego główne źródło oszacowań parametrów klinicznych modelu, nie były kompletne ze względu na niezakończoną obserwację. W momencie odcięcia danych w głównej analizie przeżycia, w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a około 78% i 74% pacjentów odpowiednio w grupach sorafenibu i placebo było nadal poddanych obserwacji OS. W konsekwencji, dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do mało zaawansowanych danych OS zwiększa niepewność oszacowań.
- Ze względu na występowanie w badaniu *DECISION* zakłócenia wyników analizy przeżycia całkowitego, spowodowanego przechodzeniem pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby (tzw. efekt *crossover*), w analizie podstawowej nie wykorzystano wyników analizy przeżycia w populacji ITT, lecz wyniki skorygowane o wpływ *crossover*, uzyskane w ramach przeprowadzonych *post-hoc* analiz wtórnych przeżycia.
- W badaniu *DECISION*, 26,6% pacjentów z ramienia sorafenibu otrzymało dalsze leczenie sorafenibem po progresji choroby (w fazie *open-label*). W skorygowanej o wpływ *crossover* analizie przeżycia modyfikowano wyłącznie krzywe OS w ramieniu komparatora (BSC), zakładając tym samym, że kontynuacja leczenia sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby nie ma wpływu na długość dalszego przeżycia chorych. W ramach przeglądu literatury nie zidentyfikowano informacji dotyczącej efektu dalszej kontynuacji sorafenibu po progresji.
- Ze względu na brak publikowanych użyteczności dla DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym, użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z niepublikowanych wyników badania *DECISION* (skrócone wyniki oceny HRQoL zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym *Schlumberger 2013*, nie przedstawiono jednak oszacowań użyteczności w poszczególnych grupach, a jedynie różnicę wartości EQ-5D między grupami, wynoszącą 0,07). Przyjęty zestaw użyteczności należy jednak uznać za najbardziej odpowiedni biorąc pod uwagę, że „*należy dążyć do wyboru zestawu użyteczności, który będzie w największym stopniu odpowiadał charakterystyce docelowej populacji analizy ekonomicznej*” (*AOTM 2010*)
- Zużycie zasobów związanych z BSC określono na podstawie badania kwestionariuszowego z udziałem jednego eksperta klinicznego. Należy mieć na uwadze, że opinia pojedynczego eksperta nie musi odzwierciedlać standardów leczenia DTC w skali całego kraju. Z drugiej strony, koszty szacowane w oparciu o wyniki ankiety nie stanowiły istotnych kosztów różniących w modelu, zatem ich wpływ na wyniki inkrementalne nie wydaje się znaczący.

## 1.9 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w monoterapii zaawansowanego raka tarczycy (DTC) stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do leczenia wyłącznie objawowego (BSC).

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla sorafenibu wynosi [REDACTED], po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (funkcjonującego w tym kształcie od 1 lipca 2012 roku). Otrzymane wyniki należy uznać za korzystne, biorąc pod uwagę standardowo wysokie koszty dodatkowego QALY i LYG w przypadku terapii onkologicznych schyłku życia (*end of life treatment*). Należy przy tym podkreślić, że sorafenib jest obecnie jedyną dostępną opcją aktywnego leczenia RAI-R DTC, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy chorych.



## 2. Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM- DS-431-26/27-2013** Sorafenib (Nexavar) w rozpoznaniach ICD-10: C48.0; C17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2; C48.2 oraz C16.1; C48.8; C73. Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013 (AOTM- DS-431-26/27-2013). Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Warszawa, grudzień 2013 r.
- Branson 2002** Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med.* 2002;21(17):2449–2463.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 2002; 22(4): 290-308.
- Brose 2014** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; on behalf of the *DECISION* investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Apr 23. pii: S0140-6736(14)60421-9.
- ChPL Euthyrox N 75** Euthyrox N 75, 75 µg, tabletki. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne online pod adresem [http://leki.urpl.gov.pl/files/EuthyroxN75\\_tabl\\_75mcg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/EuthyroxN75_tabl_75mcg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 7 lipca 2014 r.
- ChPL Nexavar 2014** Nexavar -EMA/H/C/000690 -II/0035. Nexavar. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 23 maja 2014 r. Dostępne online pod adresem: <http://www.ema.europa.eu/>  
Data ostatniego dostępu: 7 lipca 2014 r.
- Delea 2011** Delea TE, Duh MS, Wei L-J, Robins JM. Methods to Adjust for Selective *Crossover* in Survival Analysis In Assessments of Cost-Effectiveness of Cancer Therapies. ISPOR WORKSHOPS - SESSION II. Monday, May 23, 2011.
- Durante 2006** Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2892-9.
- GUS 31/10/2013** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011.  
[http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14807\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm)
- Keefe 2011** Keefe SM, Troxel AB, Rhee S, Puttaswamy K, O'Dwyer PJ, Loevner LA, Mandel SJ, BroseMS2011 Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer. Abstract presented at the 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, IL, June 3–7. Abstract no. 5562.
- Kloos 2009** Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1675-1684.

- Krajewska 2010** Krajewska J, Olczyk T, Roskosz J, Paliczek-Cieślak E, Smietana AK, Kaczmarek-Borowska B, Jarzab B. Treatment with sorafenib in advanced thyroid cancer - a case report. *Endokrynol Pol.* 2010 Sep-Oct;61(5):492-6.
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:4.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- Nexavar AK 2014** Kaczor M i wsp. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2014.
- Nexavar APD 2014** Kaczor M i wsp. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2014.
- NFZ 37/2014** Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 23/2014** Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 15/2014** Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 51/2014** Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- NFZ 89/2013** Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 82/2013** Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007; 5 (70).
- PPL Nexavar 2014** Projekt programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73).
- PUO 2013** Nowotwory tarczycy. Herman K, Jarzab M (red.) W: „Zalecenia postępowania diagno-

styczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych" 2013: 389-400.

- Robbins 2006** Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):498-505.
- Robins 1991** Robins JM, Tsiatis AA: Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics-Theory and Methods* 1991, 20(8):2609-2631.
- Schlumberger 2013** Schlumberger M, Jarzab B, Elisei Rm Siena S, et al. Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radio-active iodine (RaI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) – exploratory analyses of patient-reported outcomes. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 16-20, 2013, San Juan, Puerto Rico
- Schneider 2012** Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):643-50.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Parametry krzywych przeżycia wykorzystanych w analizie wrażliwości

#### 3.1.1 Przeżycie całkowite (OS): Metoda IPE korekty wpływu przejścia z grupy placebo na leczenie eksperymentalne

W analizie podstawowej, skorygowaną o *crossover* krzywą przeżycia w grupie placebo wyznaczono w oparciu o dopasowaną krzywą Weibulla dla ramienia sorafenibu, przeskalowaną zgodnie z założeniem proporcjonalnego hazardu, tj.

$$S_{BSC}(t) = (S_{SOR}(t))^{HR},$$

przy czym wartość  $HR = 0,613$  pochodziła z analizy wtórnej z zastosowaniem metody RPSFT. W omawianym wariancie AW wykorzystano wartość hazardu względnego pochodzącą z alternatywnej analizy skorygowanej przeprowadzonej metodą IPE ( $HR = 0,698$  (95% CI: 0,467; 1,043)). Jednocześnie, parametry krzywej Weibulla dla sorafenibu nie uległy zmianie w stosunku do analizy podstawowej (por. *Tabela 2*).

#### 3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): Alternatywna definicja PFS – lokalna ocena badaczy

W badaniu *DECISION* głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez niezależną komisję według kryteriów RECIST. Dane PFS według oceny niezależnej komisji wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast w omawianym wariancie AW krzywe przeżycia wolnego od progresji oparto na alternatywnej ocenie badaczy. PFS w ocenie lokalnej definowano jako czas do wystąpienia zgonu, progresji radiologicznej lub progresji klinicznej dowolnego rodzaju. W poniższej tabeli przedstawiono parametry dopasowanych modeli Weibulla.

*Tabela 51. Parametry dopasowanych krzywych PFS – ocena lokalna badaczy.*

Model	Wyraz wolny regresji (Intercept)	Parametr skali (Scale)	Parametr kształtu (Shape)	Współczynnik dla efektu leczenia (Treat)
Weibull	2,7551	0,7995	1,2509	-0,5862

Podobnie jak w analizie podstawowej, modelowanie przeprowadzono łącznie dla obu grup, tj. otrzymane krzywe mają ten sam parametr kształtu i różnią się jedynie parametrem *Treat*, interpretowanym w tym przypadku jako logarytm naturalny hazardu względnego zgonu lub progresji dla porównania sorafenib vs BSC.

### 3.2 Użyteczności w badaniu *DECISION* dla poszczególnych cykli leczenia

Tabela 52. Cykliczne użyteczności w okresie leczenia w badaniu *DECISION*.

Nr cyklu 28-dniowego	Sorafenib		Placebo	
	N	EQ-5D Index	N	EQ-5D Index
1	193	0,785	194	0,788
2	182	0,684	185	0,77
3	175	0,652	180	0,75
4	164	0,688	152	0,78
5	157	0,674	136	0,797
6	147	0,726	116	0,825
7	141	0,704	105	0,826
8	131	0,724	94	0,822
9	124	0,727	84	0,834
11	111	0,732	69	0,808
13	86	0,753	62	0,798
15	76	0,752	49	0,812
17	62	0,757	32	0,841
19	40	0,789	19	0,885
21	29	0,755	12	0,887
23	20	0,781	8	0,919
25	18	0,748	6	0,941
27	11	0,644	5	0,904
29	8	0,78	4	0,88
31	5	0,737	3	0,84
33	1	0,691	1	0,796
<b>Średnia ważona</b>	-	<b>0,72</b>	-	<b>0,80</b>
Zakończenie leczenia	60	0,61	8	0,84
<b>Średnia ważona</b>	<b>0,64</b>			

### 3.3 Macierze wariancji-kowariancji dla parametrów podstawowych modeli przeżycia

#### 3.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 53. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla OS (sorafenib).

	INTERCEPT	SHAPE
INTERCEPT	0,032020	-
SHAPE	0,014170	0,010275

#### 3.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 54. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla PFS (sorafenib).

	INTERCEPT	SHAPE
INTERCEPT	0,082323	-
SHAPE	0,005321	0,043597

Tabela 55. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla PFS (BSC).

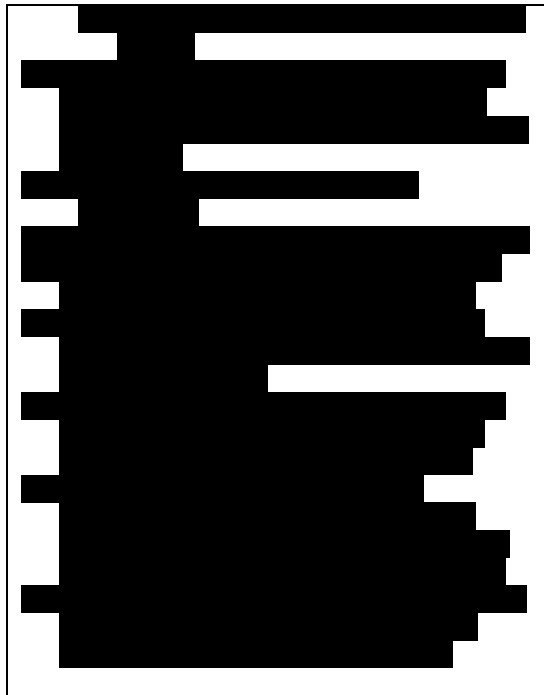
	INTERCEPT	SHAPE	TREAT
INTERCEPT	0,082323	-	-
SHAPE	0,005321	0,043597	-
TREAT	-0,082371	-0,000430	0,074215

### 3.4 Opis projektu programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”

[Redacted Content]			
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]



<p>[Redacted text]</p> <p>1)</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>a)</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
---	------------------------	---	------------------------

 The first column of the table is completely redacted with black bars, obscuring all text and data.			
--	--	--	--

### 3.5 Kwestionariusz dla lekarzy

#### 3.5.1 Cel

Celem ankiety było zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (*Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer; RAI-R DTC*) oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzeniem programu lekowego z zastosowaniem produktu Nexavar (sorafenib) w powyższym wskazaniu.

#### 3.5.2 Metodyka

Ankieta przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu Nexavar® (sorafenib). Kwestionariusz drogą elektroniczną przesłano do eksperta klinicznego, specjalisty z zakresu endokrynologii i chorób wewnętrznych (██████████). Wątpliwości dotyczące wypełnienia ankiet oraz poprawność udzielonych odpowiedzi wyjaśniano drogą telefoniczną lub elektroniczną. Podstawowe dane dotyczące eksperta zestawiono w poniższej tabeli.

Podstawowe dane dotyczące eksperta	
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	██████████
████████████████████	██████████

#### 3.5.3 Wyniki

████████████████████

████████████████████

████████████████████

████████████████████

████████████████████

[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 text block]

[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 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 text block]

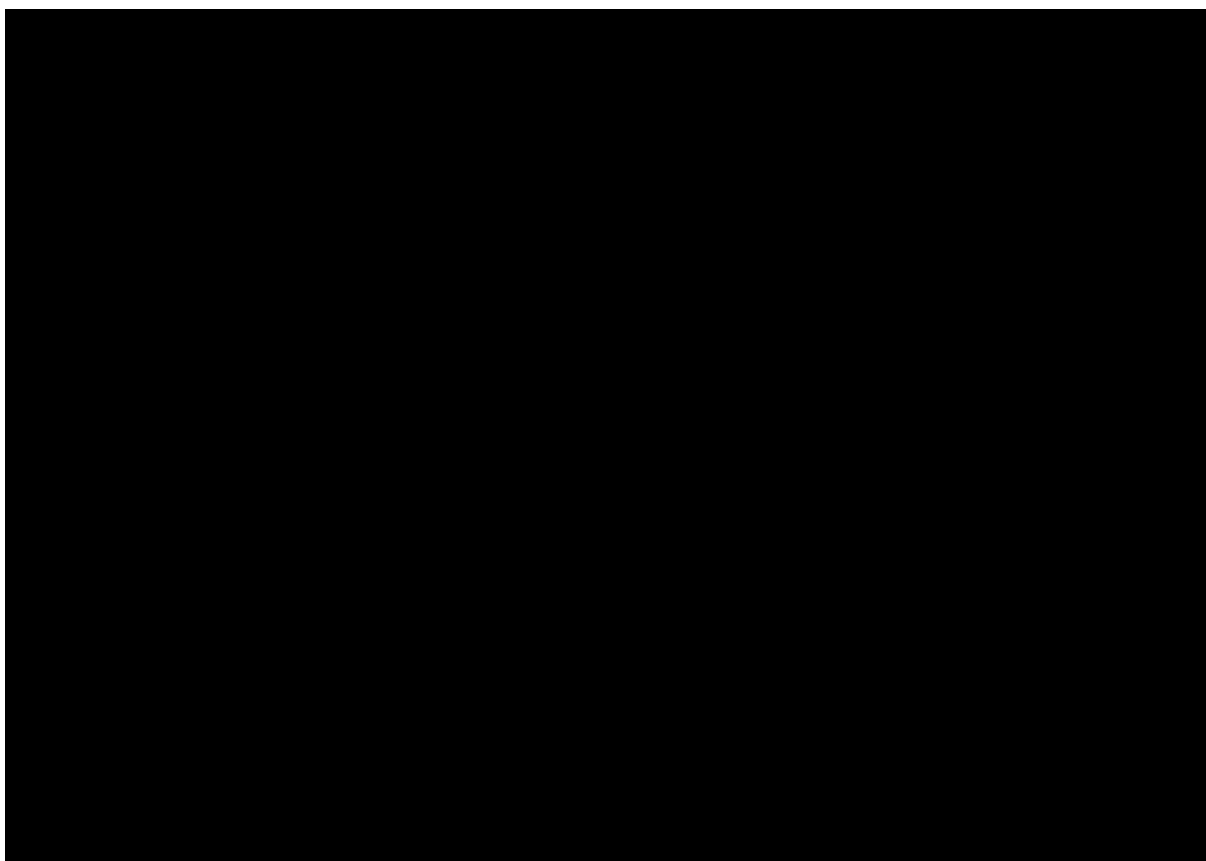
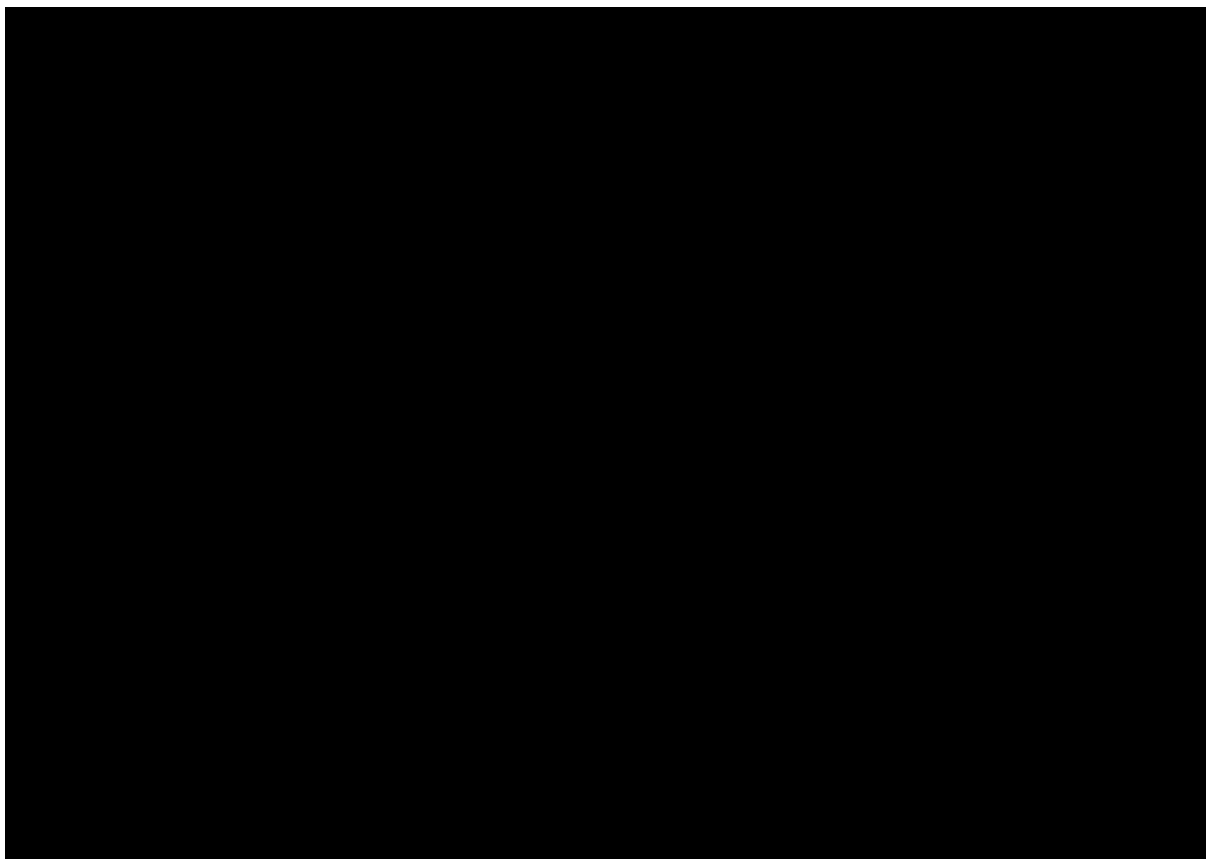
[Redacted text block]

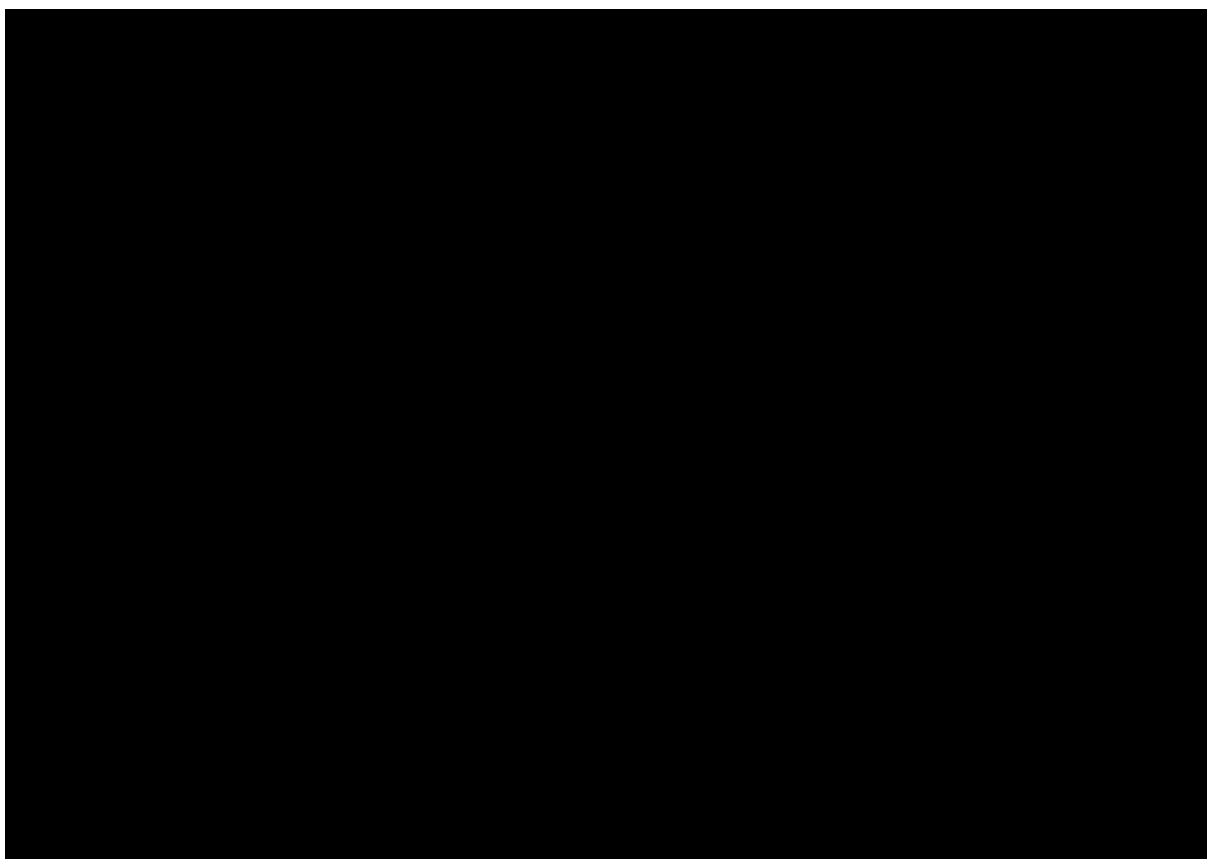
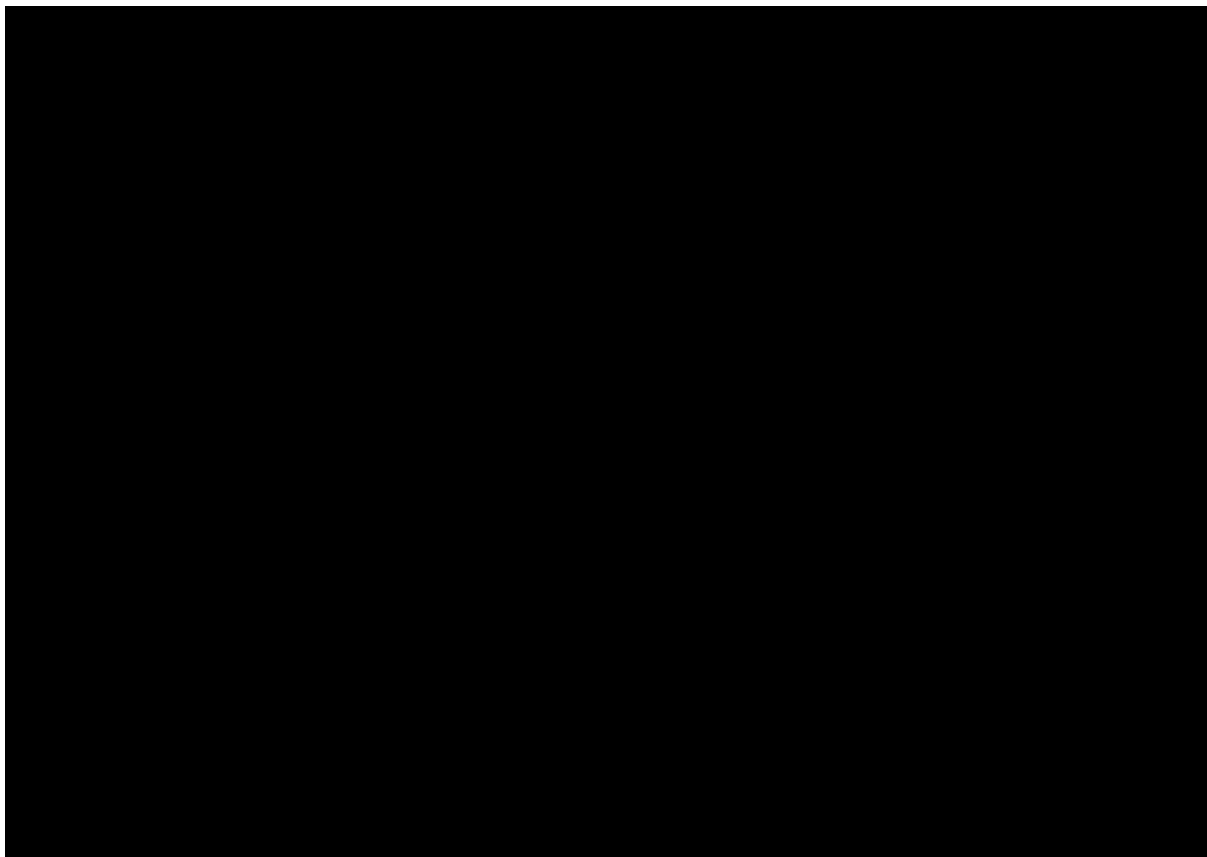
[Redacted text block]

[Redacted text block]

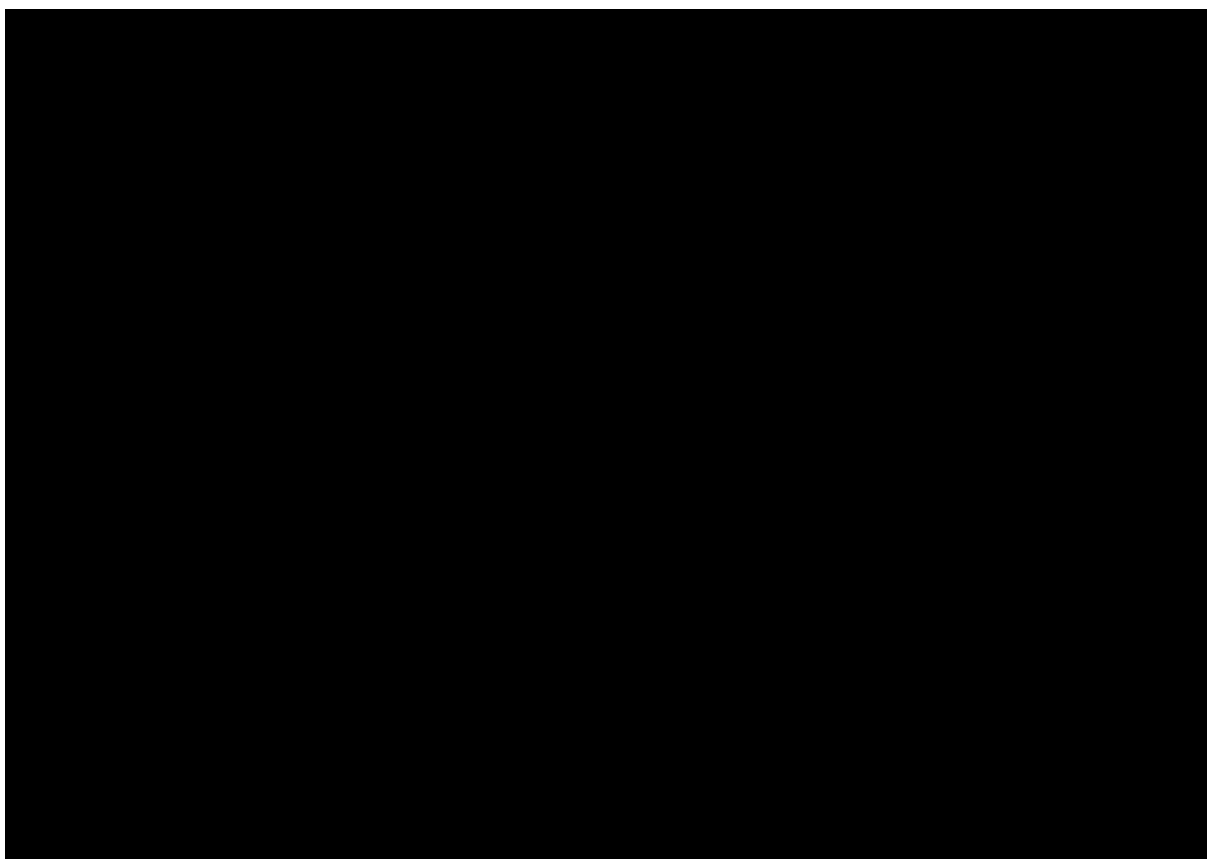
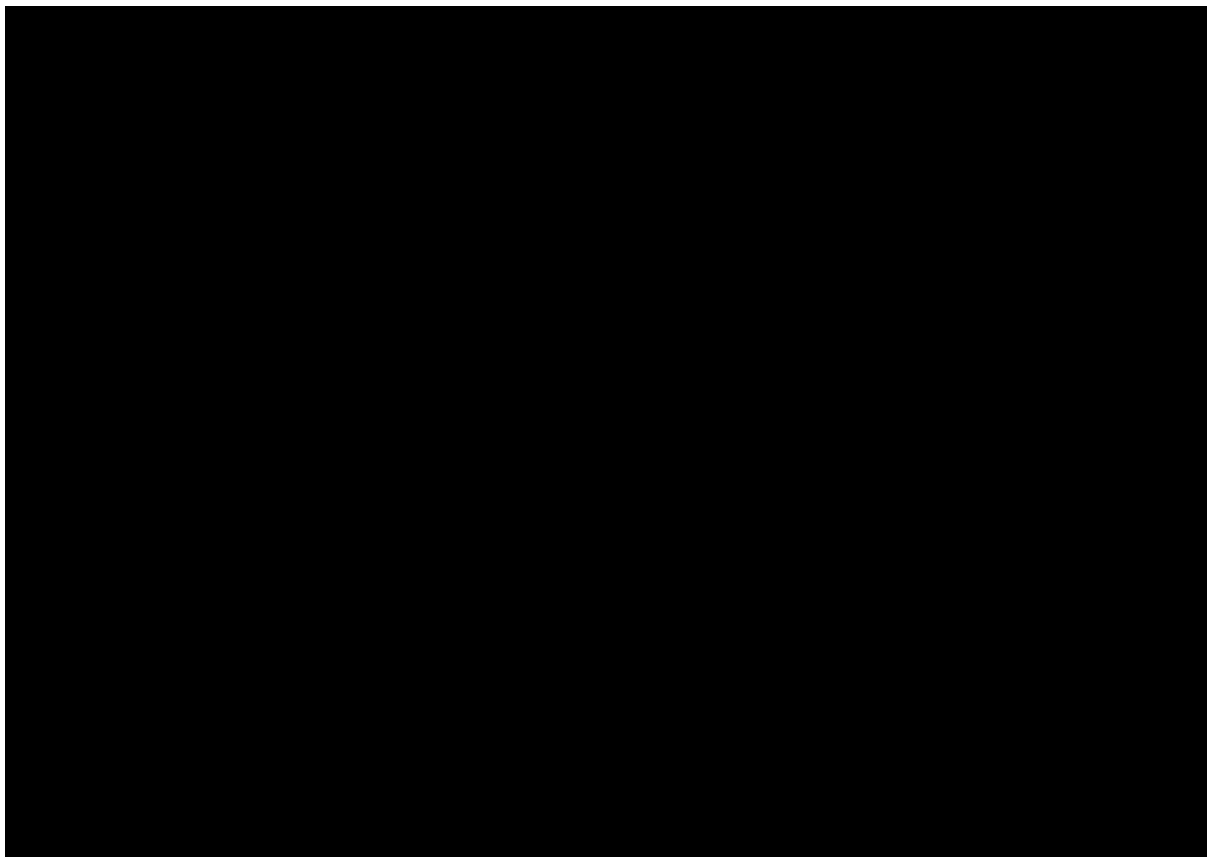
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

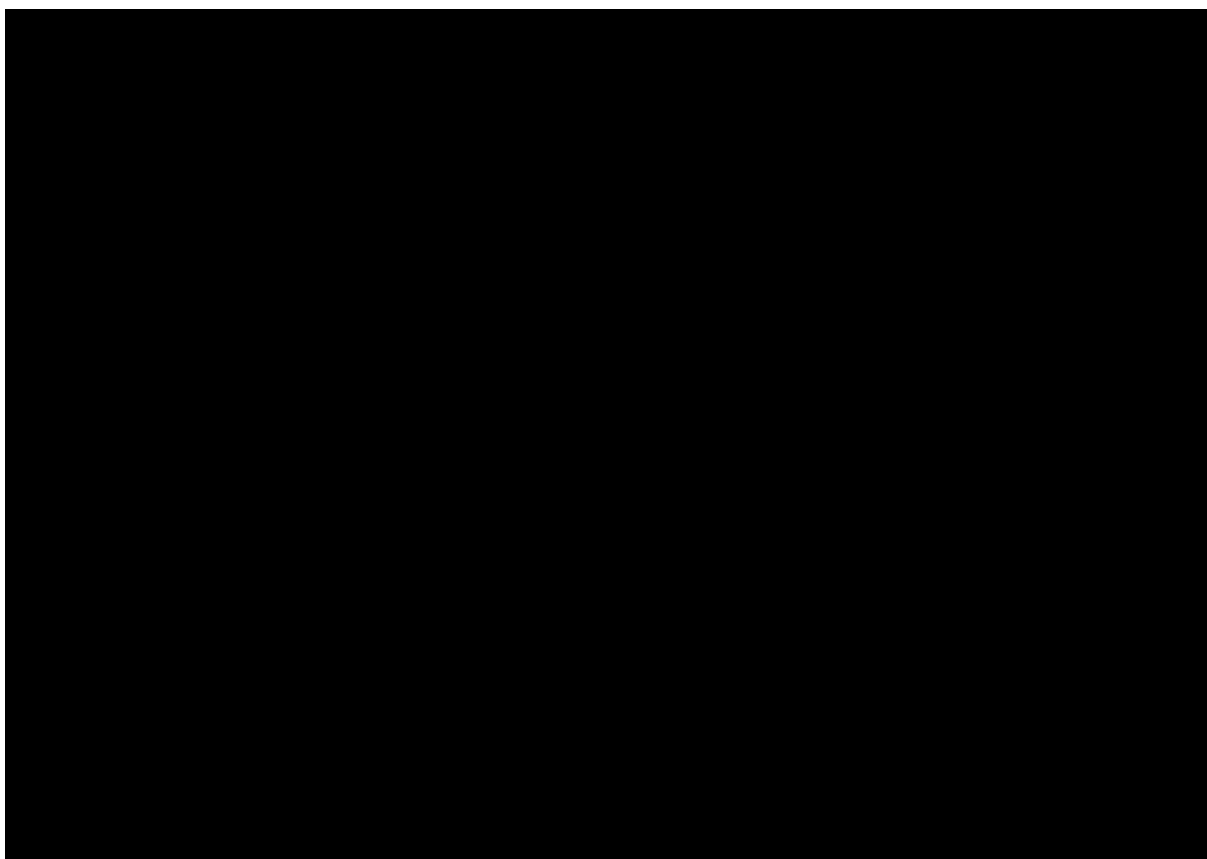
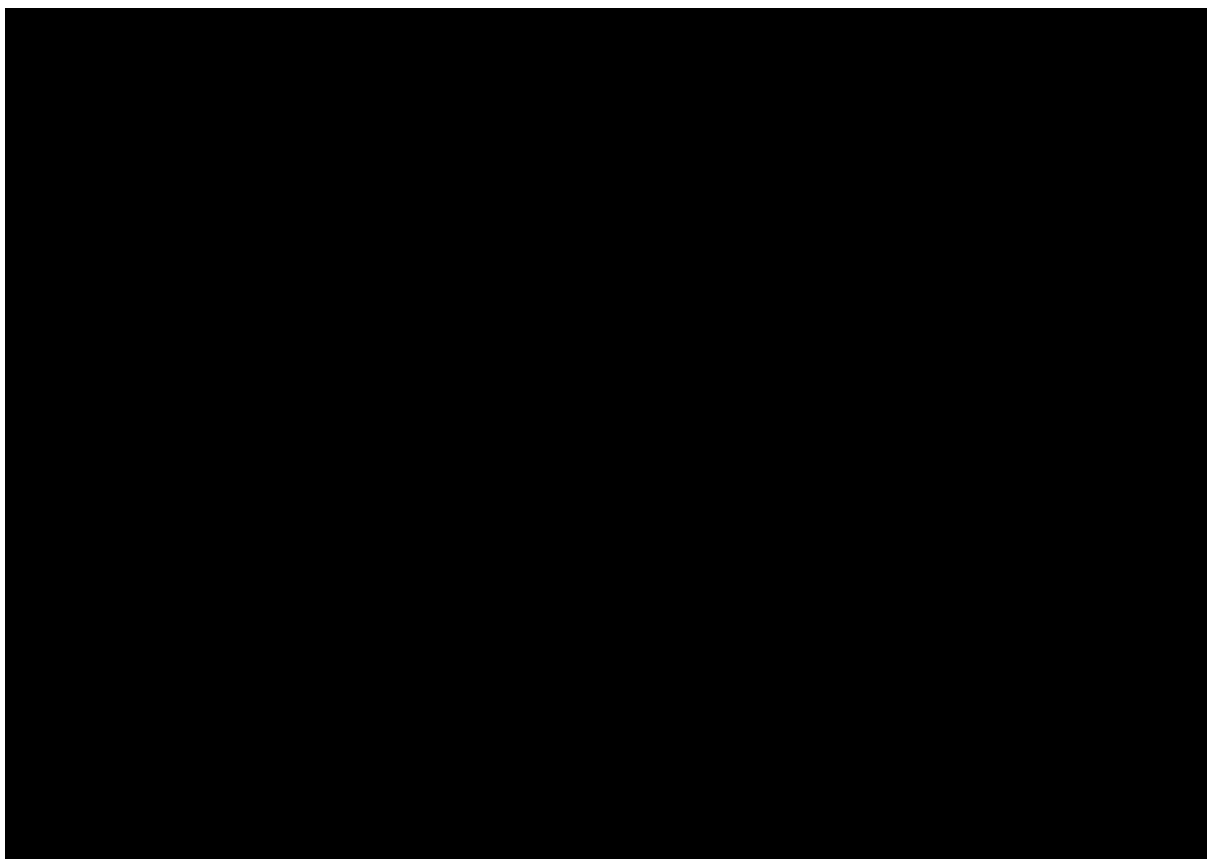
### 3.5.4 Wzór kwestionariusza

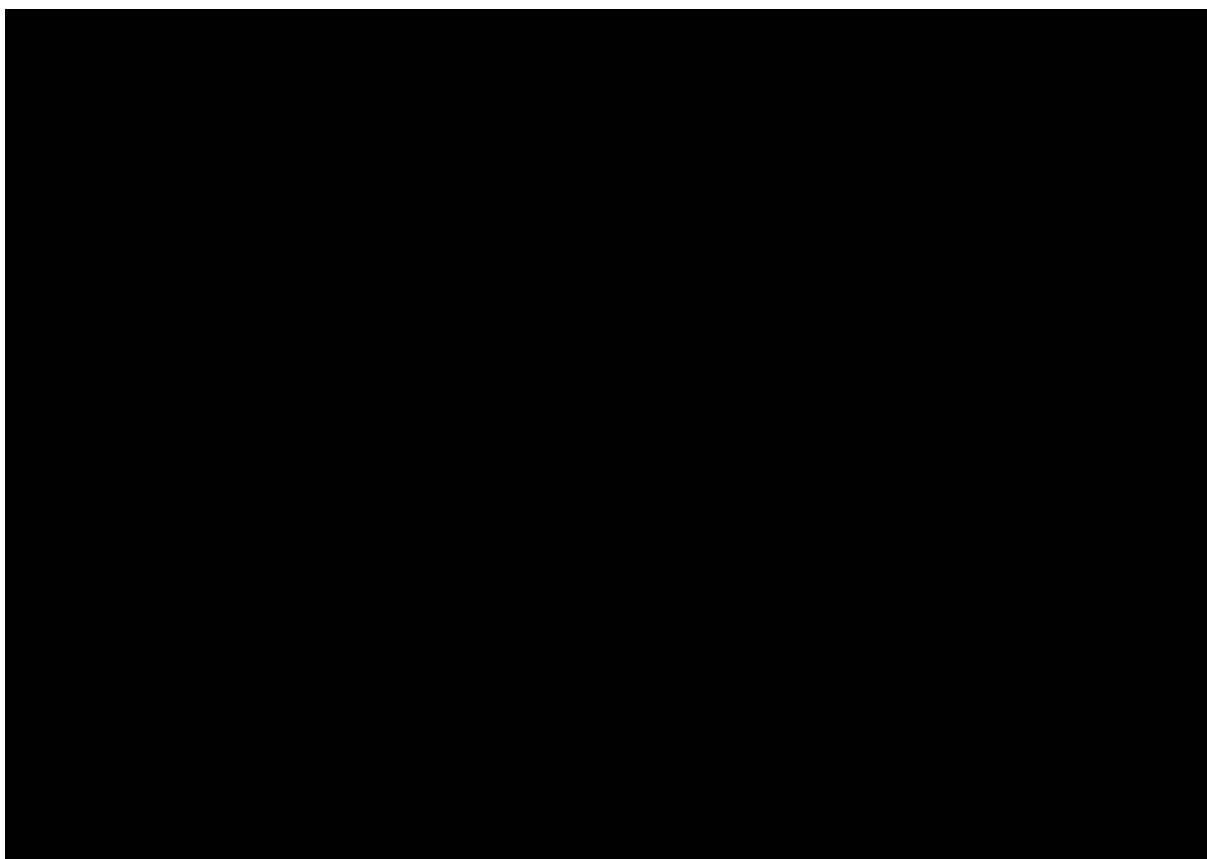
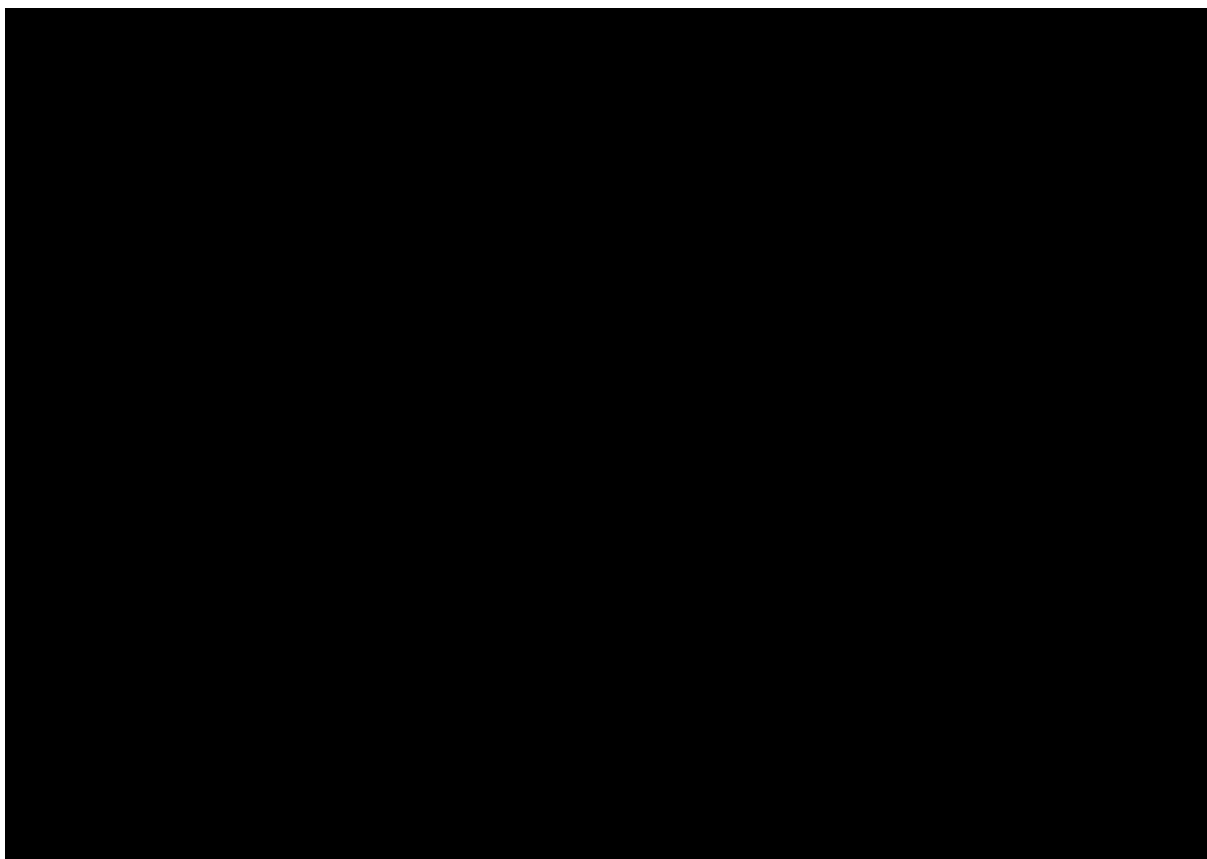


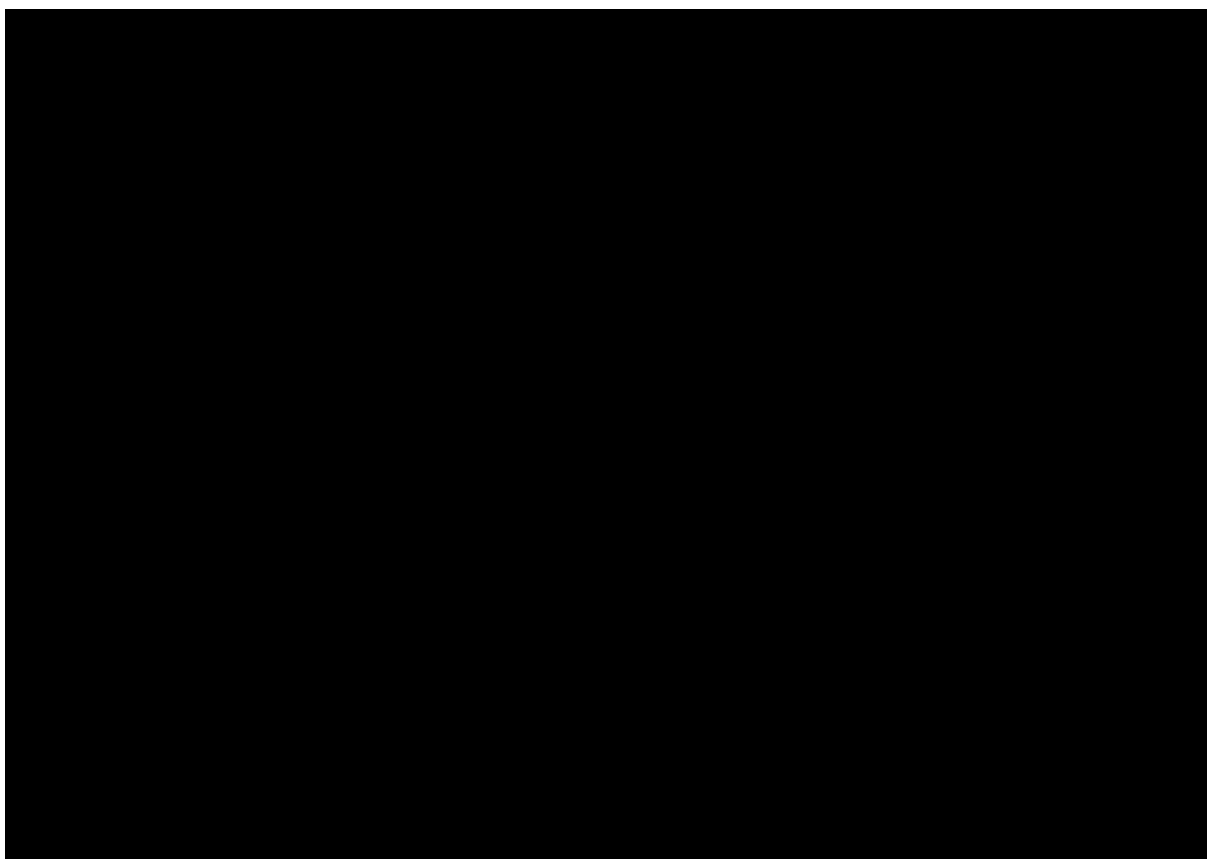
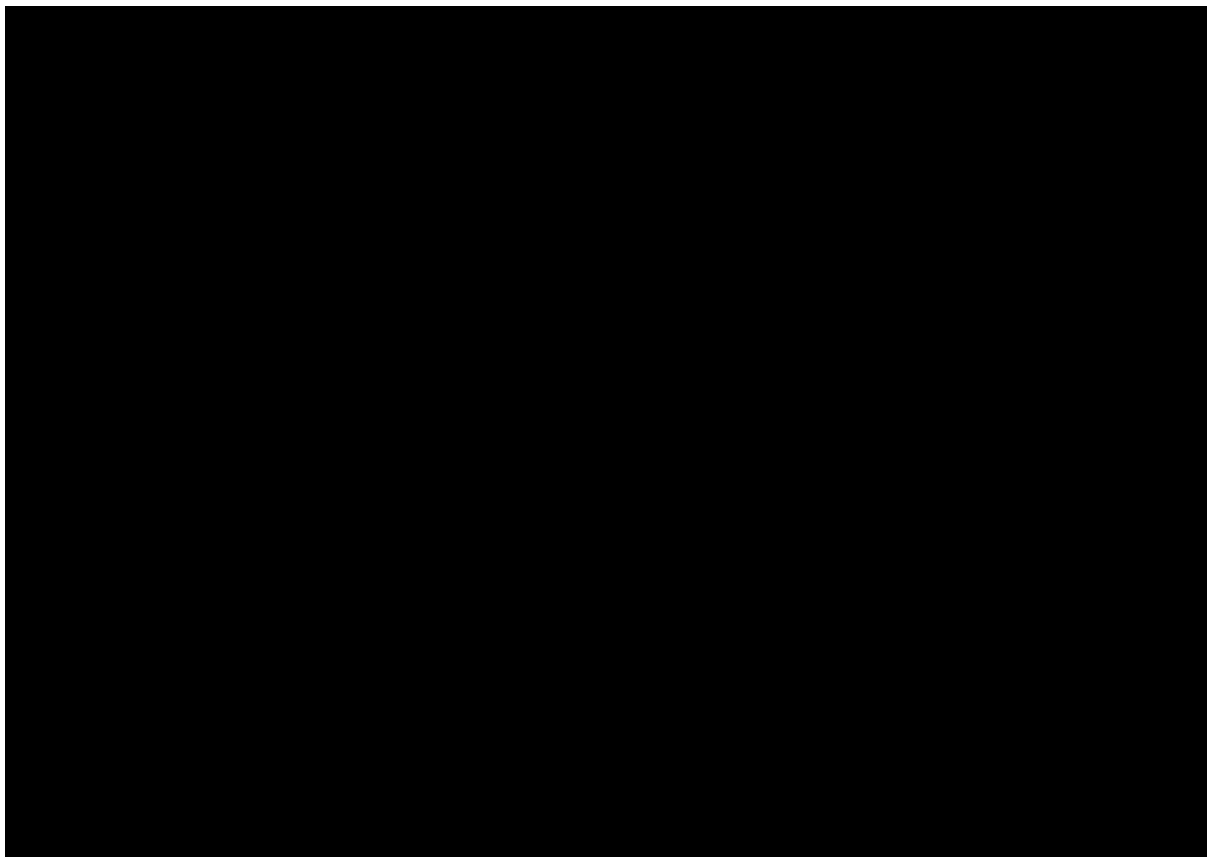


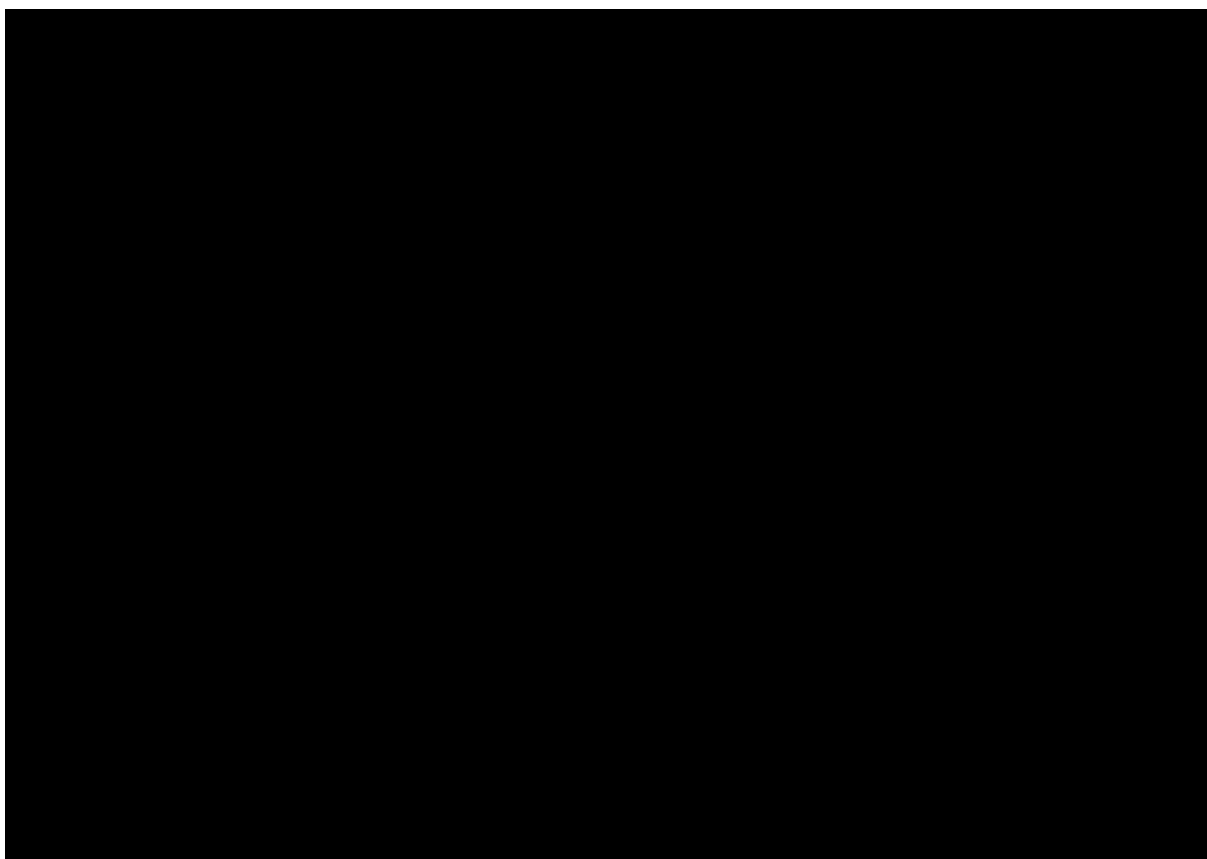
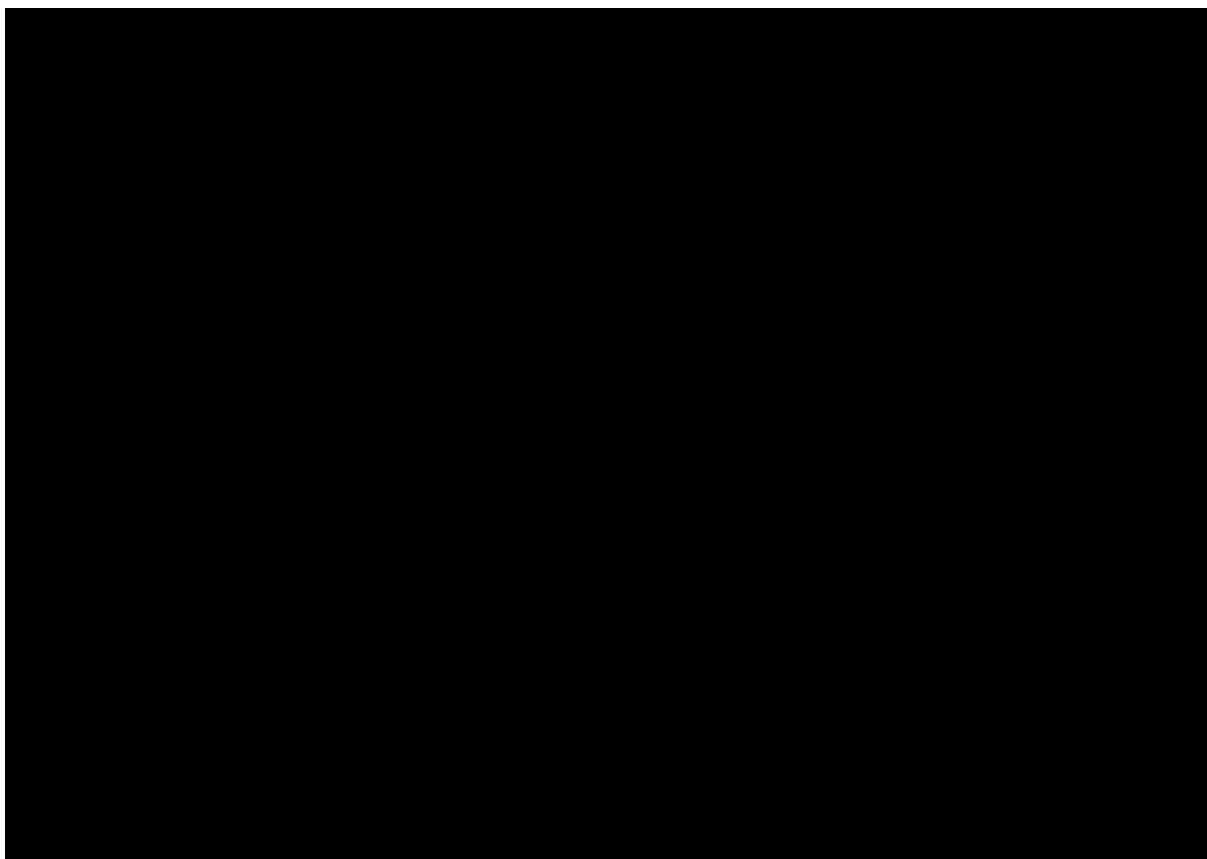


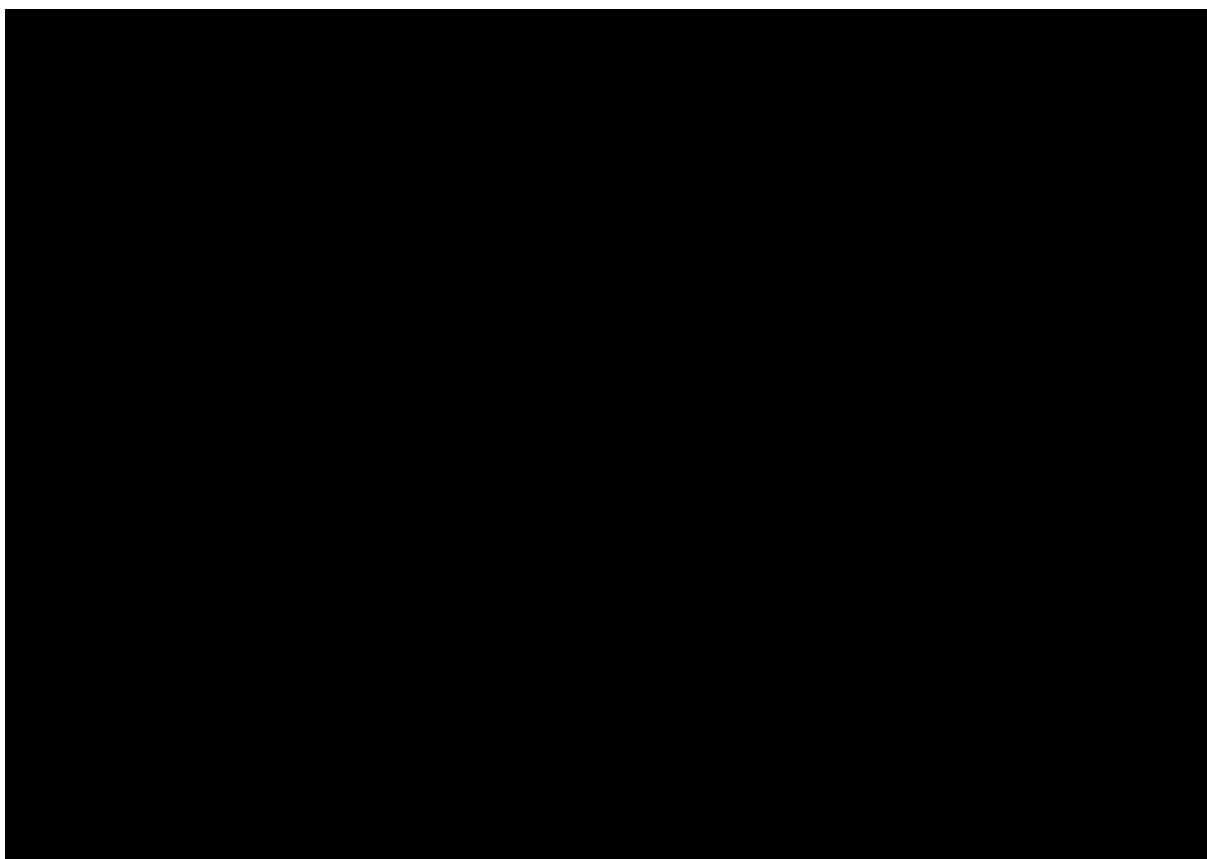
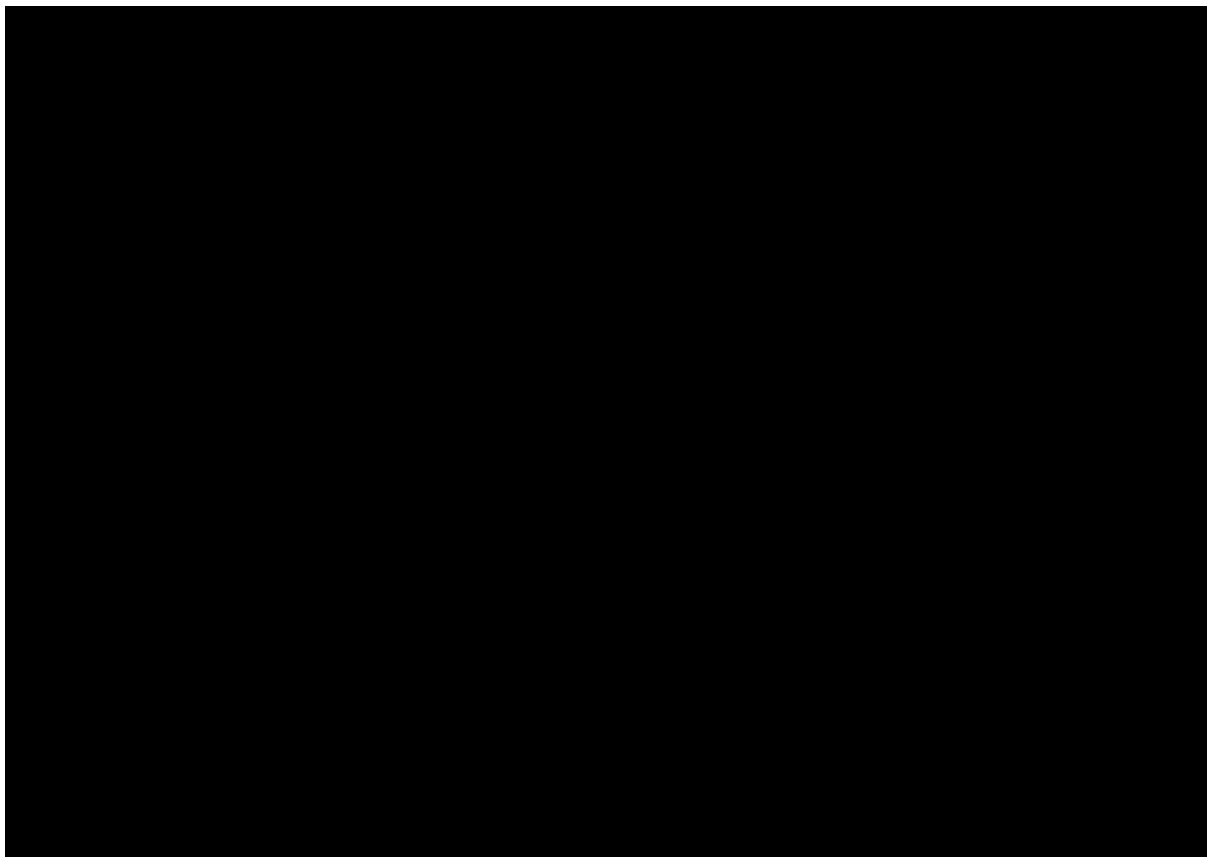


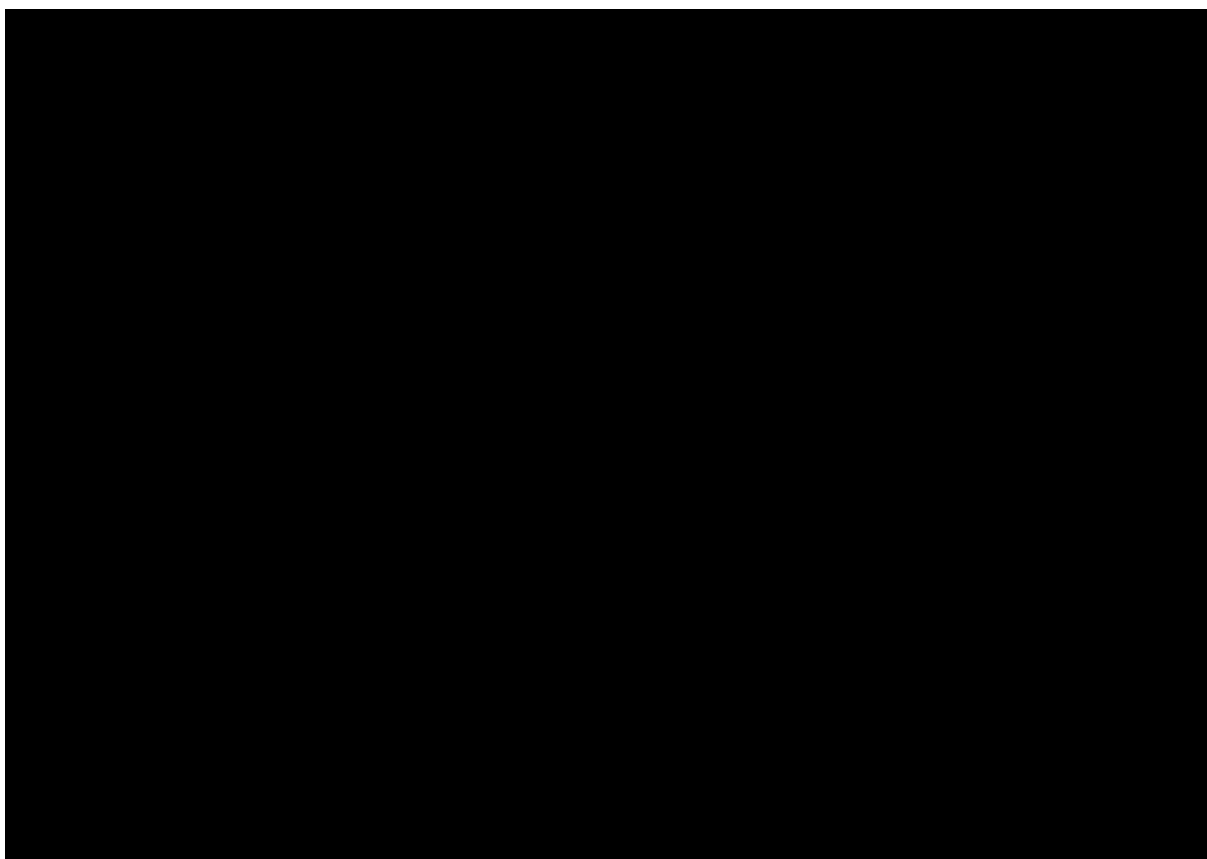
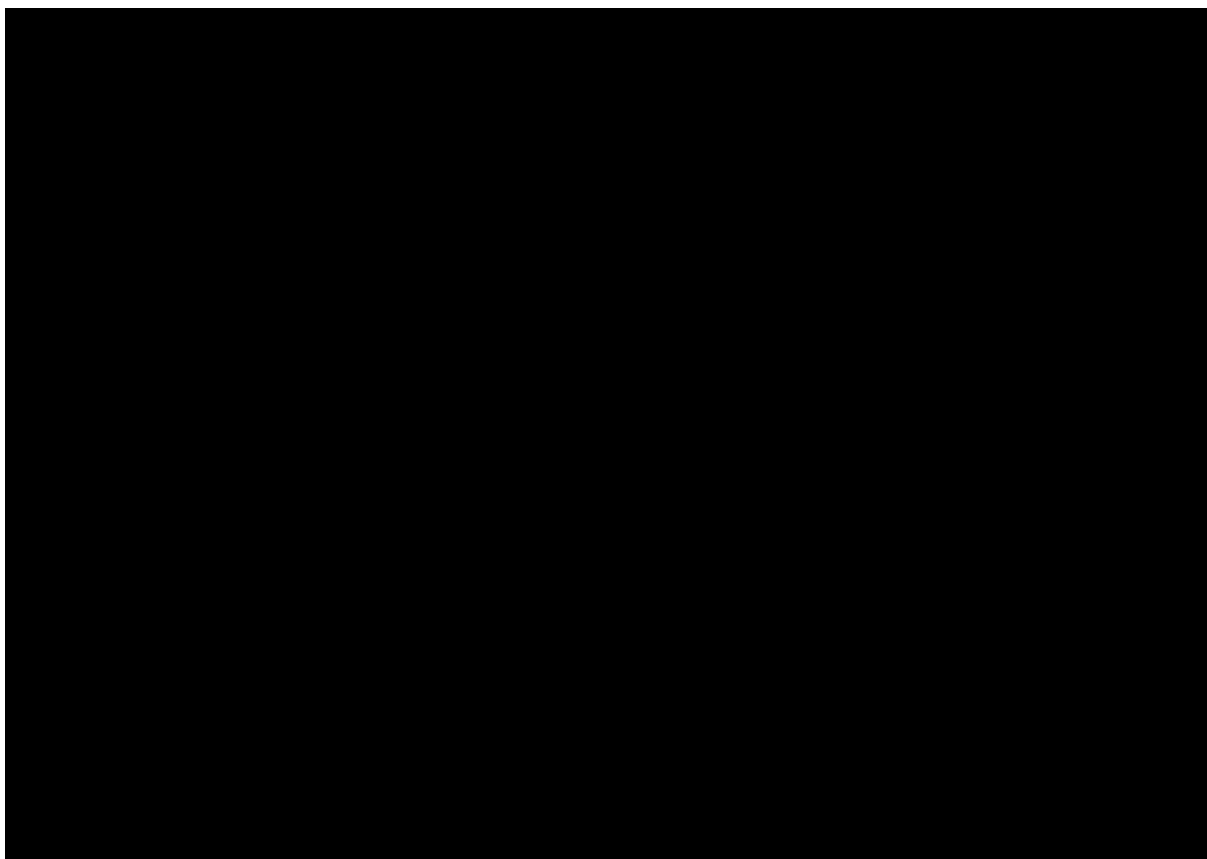












### 3.6 Koszty leczenia działań niepożądanych

#### 3.6.1 Zmęczenie

Tabela 56. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0005071	Omdlenie i zapaść	27,00	52,00 PLN	1 404,00 PLN	1	1 404,00 PLN	1 404,00 PLN	10%	NFZ 23/2014 DSOZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	9,79 PLN	68,53 PLN	2	137,06 PLN	137,06 PLN	90%	NFZ 82/2013 DSOZ, NFZ Informator o umowach
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	52,00 PLN	180,44 PLN	1	180,44 PLN	180,44 PLN	10%	NFZ 23/2014 DSOZ
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>158,44 PLN</b>	<b>158,44 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>123,35 PLN</b>	<b>123,35 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 57. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Ferrum Lek	Preparaty żelaza	200	0,00 PLN	1,34 PLN	90	0,00 PLN	120,84 PLN	90%	Baza leków mp.pl
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	Amoxicillinum	1000	0,50 PLN	1,03 PLN	8	3,96 PLN	8,22 PLN	90%	MZ 22/08/2014 A1
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	Megestrolu acetas	160	2,30 PLN	2,40 PLN	10	22,97 PLN	24,04 PLN	90%	MZ 22/08/2014 A1



Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
<b>Koszt ważony *</b>						<b>24,24 PLN</b>	<b>137,79 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 58. Łączny koszt leczenia zmęczenia st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	158,44 PLN	158,44 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	123,35 PLN	123,35 PLN
Leki	24,24 PLN	137,79 PLN
<b>Razem</b>	<b>306,04 PLN</b>	<b>419,59 PLN</b>

### 3.6.2 Utrata masy ciała

Tabela 59. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010056	Guzy złośliwe gruczołów dokrewnych bez zaburzeń czynności hormonalnej	66	52,00 PLN	3 432,00 PLN	1	3 432,00 PLN	3 432,00 PLN	5%	NFZ 23/2014 DSOZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,79 PLN	68,53 PLN	2	137,06 PLN	137,06 PLN	95%	NFZ 82/2013 DSOZ, NFZ Informator o umowach
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	52,00 PLN	180,44 PLN	1	180,44 PLN	180,44 PLN	5%	NFZ 23/2014 DSOZ

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>180,62 PLN</b>	<b>180,62 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>130,21 PLN</b>	<b>130,21 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 60. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	Megestrolu acetas	160	2,30 PLN	2,40 PLN	20	45,95 PLN	48,08 PLN	80%	MZ 22/08/2014 A1
<b>Koszt ważony *</b>						<b>36,76 PLN</b>	<b>38,46 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 61. Łączny koszt leczenia utraty masy ciała st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	180,62 PLN	180,62 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	130,21 PLN	130,21 PLN
Leki	36,76 PLN	38,46 PLN
<b>Razem</b>	<b>347,59 PLN</b>	<b>349,29 PLN</b>

### 3.6.3 Biegunka

Tabela 62. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010056	Guzy złośliwe gruczołów dokrewnych bez zaburzeń czynności hormonalnej	66	52,00 PLN	3 432,00 PLN	1	3 432,00 PLN	3 432,00 PLN	15%	NFZ 23/2014 DSOZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,79 PLN	68,53 PLN	2	137,06 PLN	137,06 PLN	90%	NFZ 82/2013 DSOZ, NFZ Informator o umowach
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>514,80 PLN</b>	<b>514,80 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>123,35 PLN</b>	<b>123,35 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 63. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	Loperamidi hydrochloridum	10	0,63 PLN	1,26 PLN	2	1,26 PLN	2,52 PLN	90%	MZ 22/08/2014 A1
Imodium	(Imodium Instant)	10	0,00 PLN	8,33 PLN	2	0,00 PLN	16,67 PLN	90%	Baza leków mp.pl
<b>Koszt ważony *</b>						<b>1,13 PLN</b>	<b>17,27 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 64. Łączny koszt leczenia biegunki st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	514,80 PLN	514,80 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	123,35 PLN	123,35 PLN
Leki	1,13 PLN	17,27 PLN
<b>Razem</b>	<b>639,29 PLN</b>	<b>655,43 PLN</b>

### 3.6.4 Wysypka

Tabela 65. Koszty leczenia wysypki st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,79 PLN	68,53 PLN	1	68,53 PLN	68,53 PLN	100%	NFZ 23/2014 DSOZ
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>0 PLN</b>	<b>0 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>68,53 PLN</b>	<b>68,53 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 66. Łączny koszt leczenia wysypki st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	0,00 PLN	0,00 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	68,53 PLN	68,53 PLN

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Leki	0,00 PLN	0,00 PLN
<b>Razem</b>	<b>68,53 PLN</b>	<b>68,53 PLN</b>

### 3.6.5 Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

Tabela 67. Koszty leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010056	Guzy złośliwe gruczołów do-krewnych bez zaburzeń czynności hormonalnej	66	52,00 PLN	3 432,00 PLN	1	3 432,00 PLN	3 432,00 PLN	20%	NFZ 23/2014 DSOZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,79 PLN	68,53 PLN	2	137,06 PLN	137,06 PLN	80%	NFZ 82/2013 DSOZ, NFZ Informator o umowach
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>686,40 PLN</b>	<b>686,40 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>109,65 PLN</b>	<b>109,65 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 68. Łączny koszt leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	686,40 PLN	686,40 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	109,65 PLN	109,65 PLN
Leki	0,00 PLN	0,00 PLN

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
<b>Razem</b>	<b>796,05 PLN</b>	<b>796,05 PLN</b>

### 3.6.6 Naciskiwanie

Tabela 69. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	28	52,00 PLN	1 456,00 PLN	1	1 456,00 PLN	1 456,00 PLN	30%	NFZ 23/2014 DSOZ
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,79 PLN	68,53 PLN	3	205,59 PLN	205,59 PLN	90%	NFZ 82/2013 DSOZ, NFZ Informator o umowach
<b>Koszt ważony * - leczenie szpitalne</b>						<b>436,80 PLN</b>	<b>436,80 PLN</b>		
<b>Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne</b>						<b>185,03 PLN</b>	<b>185,03 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 70. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg	Captoprilum	50	0,08 PLN	0,23 PLN	30	2,45 PLN	6,87 PLN	80%	MZ 22/08/2014 A1
Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	Atenololum	75	0,19 PLN	0,36 PLN	30	5,73 PLN	10,79 PLN	80%	MZ 22/08/2014 A1
Agen 10, tabl., 10 mg	Amlodipinum	5	0,17 PLN	0,27 PLN	30	5,10 PLN	8,08 PLN	60%	MZ 22/08/2014 A1

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	Indapamidum	2,5	0,30 PLN	0,50 PLN	30	9,00 PLN	14,93 PLN	90%	MZ 22/08/2014 A1
<b>Koszt ważony *</b>						<b>17,70 PLN</b>	<b>32,41 PLN</b>		

\* suma kosztów całkowitych poszczególnych świadczeń, ważonych odsetkami pacjentów otrzymujących dane świadczenie

Tabela 71. Łączny koszt leczenia nadciśnienia st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	436,80 PLN	436,80 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	185,03 PLN	185,03 PLN
Leki	17,70 PLN	32,41 PLN
<b>Razem</b>	<b>639,54 PLN</b>	<b>654,24 PLN</b>

### 3.7 Kalkulacja ryczałtu za diagnostykę w programie – dane szczegółowe

Tabela 72. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, na podstawie cenników usług świadczeniodawców.

Badanie	Cena jednostkowa badania [zł]					Średnia
	Cennik 1 (Wrocław)	Cennik 2 (Sokołów Podlaski)	Cennik 3 (Limanowa)	Cennik 4 (Bielsko-Biała)	Cennik 5 (Toruń)	
Morfologia krwi z rozmazem	■	■	■	■	■	■
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	■	■	■	■	■	■
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	■	■	■	■	■	■
Oznaczenie stężenia kreatyniny	■	■	■	■	■	■
Oznaczenie aktywności AspAT	■	■	■	■	■	■
Oznaczenie aktywności AlAT	■	■	■	■	■	■
Test ciążowy	■	■	■	■	■	■
RTG klatki piersiowej	■	■	■	■	■	■
Elektrokardiogram	■	■	■	■	■	■
Pomiar ciśnienia tętniczego	■	■	■	■	■	■

\* badanie zawarte w cenie morfologii; jako że cenę morfologii uwzględniano oddzielnie, w kalkulacji średniej założono cenę równą 0.

Tabela 73. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, rozliczanych w ramach katalogu ASDK (NFZ 82/2013).

zakresy ASDK	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
badania medycyny nuklearnej	5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42	■
badania tomografii komputerowej (TK)	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej * bez środka kontrastowego	30	■
	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych * bez środka kontrastowego	45	■
badania rezonansu magnetycznego (RM)	5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej * bez środka kontrastowego	55	■

\* okolice anatomiczne stanowią: głowa, szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica, kręgosłup z podziałem na okolice anatomiczne (szyjny, piersiowy, lędźwiowy), kończyna górna z podziałem na okolice anatomiczne, kończyna dolna z podziałem na okolice anatomiczne.

\*\* kalkulacja ceny punktu rozliczeniowego – zob. Rozdział 3.9



### 3.8 Kalkulacja kosztu rutynowej opieki – dane szczegółowe

#### 3.8.1 Farmakoterapia

Tabela 74. Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	██████	██████	██████
Dinatrii pamidronas	Pamifos-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szko)	██████	██████	██████
Acidum zoledronicum	Zoledronic acid Zentiva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	██████	██████	██████
Levothyroxinum natrium	Letrox 150, tabl., 0,15 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	██████	██████	██████
Diclofenacum	Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	██████	██████	██████
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	██████	██████	██████
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	██████	██████	██████
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	██████	██████	██████

Tabela 75. Koszt miligrama substancji czynnych stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania [mg]	Koszt / mg [zł]	
			PPP+P	PPP
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	48000	0,0075	0,0075
Dinatrii pamidronas	Pamifos-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	60	5,0708	5,0175
Acidum zoledronicum	Zoledronic acid Zentiva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4	49,6200	48,8200
Levothyroxinum natrium	Letrox 150, tabl., 0,15 mg	7,5	1,5360	0,8253
Diclofenacum	Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	2500	0,0036	0,0018
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10000	0,0068	0,0068
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	600	0,0290	0,0290
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	500	0,0592	0,0592

### 3.8.2 Świadczenia nefarmakologiczne

Tabela 76. Cena porady onkologicznej z zakresu AOS (NFZ 82/2013).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	■	■

\* kalkulacja ceny punktu rozliczeniowego – zob. Rozdział 3.9.

Tabela 77. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC, rozliczanych w ramach katalogu ASDK (NFZ 82/2013).

zakresy ASDK	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
badania medycyny nuklearnej	5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	■	■
badania tomografii komputerowej (TK)	5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez środka kontrastowego	■	■
	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej * bez środka kontrastowego	■	■
badania rezonansu magnetycznego (RM)	5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej * bez środka kontrastowego	■	■

\* okolice anatomiczne stanowią: głowa, szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica, kręgosłup z podziałem na okolice anatomiczne (szyjny, piersiowy, lędźwiowy), kończyna górna z podziałem na okolice anatomiczne, kończyna dolna z podziałem na okolice anatomiczne.

\*\* kalkulacja ceny punktu rozliczeniowego – zob. Rozdział 3.9

Tabela 78. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC, rozliczanych w ramach katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (NFZ 51/2014).

nazwa zakresu	kod świadczenia	nazwa świadczenia	waga świadczenia	Koszt świadczenia [zł]
pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	5.10.00.0000042	pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	■	■

\* kalkulacja wartości świadczenia PET – zob. Rozdział 3.10.

### 3.9 Wartości punktów rozliczeniowych świadczeń z zakresu AOS

Tabela 79. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie onkologii w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	9,20
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "RODZINA" SP. Z O.O. W MOGILNIE	9,40
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	9,50
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ BIMED-CENTRUM MEDYCZNE W ŁODZI	8,10
WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W GORZOWIE WIELKOPOLSKIM	10,40
CENTRUM MEDYCZNE "KELLES" W NOWYM SĄCZU	9,10
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	12,00
OŚRODEK MEDYCZNY „SAMARYTANIN” W OPOLU	9,90
WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	9,80
NZOZ PRZYCHODNIA LEKARSKO-PIELĘGNIARSKA ESKULAP W AUGUSTOWIE	10,00
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU	10,00
ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PRO SALUTE" W BĘDZIENIE	10,00
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ - "METABOLIK" W KIELCACH	9,18
"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W EŁKU	9,60
EUROMEDIC ONKOTERAPIA - MIĘDZYNARODOWE CENTRUM ONKOTERAPII W KOSZALINIE	9,38
SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO	11,00
<b>Średnia</b>	<b>9,79</b>

Tabela 80. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań medycyny nuklearnej w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	10,60
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	8,80
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	9,00
WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,40
SP ZOZ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM.WOJSKOWEJ AKADEMII MEDYCZNEJ UM W ŁODZI - CENTRALNY SZPITAL WETERANÓW	9,50

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
UNIwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	9,80
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie	10,00
Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	10,00
Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	10,00
Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	10,70
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	9,40
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach	9,60
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	8,60
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	9,00
Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu	9,50
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM w Szczecinie	8,90
<b>Średnia</b>	<b>9,55</b>

Tabela 81. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań rezonansu magnetycznego (RM) w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	9,50
Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,80
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	8,50
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,40
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	8,78
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	8,60
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie	9,00
HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. Spółka Komandytowa w Katowicach	8,25
Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	8,50
TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O. w Warszawie	9,50
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	8,01
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach	8,50

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	8,90
NU-MEDIC PRACOWNIE DIAGNOSTYCZNE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W OLSZTYNIE	8,00
WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W POZNANIU	8,90
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM W SZCZECINIE	8,90
<b>Średnia</b>	<b>8,75</b>

Tabela 82. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań tomografii komputerowej (TK) w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	9,00
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	8,80
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	9,35
WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
SP ZOZ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM.WOJSKOWEJ AKADEMII MEDYCZNEJ UM W ŁODZI - CENTRALNY SZPITAL WETERANÓW	8,00
UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE W KRAKOWIE	8,60
CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W WARSZAWIE	9,00
HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA W KATOWICACH	8,50
SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	8,40
BIĄŁOSTOCKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ - CURIE	9,30
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU	8,00
CENTRUM ONKOLOGII-INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE ODDZIAŁ W GLIWICACH	8,50
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	8,60
NU-MEDIC PRACOWNIE DIAGNOSTYCZNE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W OLSZTYNIE	7,75
WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W POZNANIU	8,90
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM W SZCZECINIE	8,90
<b>Średnia</b>	<b>8,66</b>

### 3.10 Wartość świadczeń z zakresu pozytonowa tomografia emisyjna (PET)

Tabela 83. Oszacowanie wartości świadczeń z zakresu pozytonowa tomografia emisyjna (PET) w 2014 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
EUROMEDIC DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE WE WROCŁAWIU	4 100
CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	4 100
SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	4 100
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MEDYCZNE CENTRA DIAGNOSTYCZNE VOXEL W ŁODZI	3 900
WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	3 900
NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MEDYCZNE CENTRA DIAGNOSTYCZNE VOXEL KRAKÓW OŚRODEK PET-TK-MR	4 100
SZPITAL CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT ODDZIAŁU W KRAKOWIE	4 100
UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE W KRAKOWIE	4 100
CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W WARSZAWIE	4 100
EUROMEDIC MAZOWIECKIE CENTRUM MEDYCZNE W WARSZAWIE	4 100
SAMODZIELNY PUBLICZNY CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY W WARSZAWIE	4 100
UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU	4 100
CENTRUM ONKOLOGII-INSTYTUT IM. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE ODDZIAŁ W GLIWICACH	4 100
CHORZOWSKIE CENTRUM PEDIATRII I ONKOLOGII IM. DR E. HANKEGO	4 100
ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	4 000
NU-MEDIC PRACOWNIE DIAGNOSTYCZNE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W OLSZTYNIE	4 100
EUROMEDIC WIELKOPOLSKIE CENTRUM MEDYCZNE W POZNANIU	4 100
WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE W POZNANIU	4 100
NEWMEDICAL SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W GDYNI	3 509
<b>Średnia</b>	<b>4 042,58</b>

### 3.11 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, założenia analizy, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	adaptacja modelu ekonomicznego, analiza kosztów, obliczenia, opis metodyki, wyników i dyskusja w analizie ekonomicznej, przegląd badań ekonomicznych i użyteczności stanów zdrowia, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

### 3.12 Spis tabel

<i>Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar® w terapii RAI-R DTC.</i>	19
<i>Tabela 2. Parametry dopasowanych krzywych OS w ramieniu sorafenibu.</i>	30
<i>Tabela 3. Długookresowe projekcje OS dla poszczególnych modeli parametrycznych w ramieniu sorafenibu.</i>	32
<i>Tabela 4. Parametry dopasowanych krzywych PFS w ramieniu sorafenibu i BSC.</i>	35
<i>Tabela 5. Długookresowe projekcje PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych.</i>	37
<i>Tabela 6. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w DTC.</i>	39
<i>Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Medline przez PubMed).</i>	39
<i>Tabela 8. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu DECISION.</i>	41
<i>Tabela 9. Preparaty sorafenibu dostępne w ramach programu lekowego.</i>	42
<i>Tabela 10. Cena jednostkowa produktu Nexavar® dla płatnika.</i>	43
<i>Tabela 11. Koszt sorafenibu w 28-dniowym cyklu.</i>	43
<i>Tabela 12. Wycena świadczenia w celu wydania sorafenibu świadczeniobiorcom.</i>	45
<i>Tabela 13. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu.</i>	45
<i>Tabela 14. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.</i>	46
<i>Tabela 15. Kalkulacja rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie.</i>	47
<i>Tabela 16. Założenia skrajnych oszacowań cen ryczaftu w AW.</i>	49
<i>Tabela 17. Częstość AE 3.-4. stopnia (liczba /cykl 28-dniowy) w badaniu DECISION.</i>	50
<i>Tabela 18. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych st. 3.-4.</i>	51
<i>Tabela 19. Średni koszt leczenia AEs w porównywanych ramionach terapii DTC, w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu.</i>	52
<i>Tabela 20. Zużycie leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.</i>	52
<i>Tabela 21. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – leki.</i>	53
<i>Tabela 22. Zużycie zasobów związanych z rutynową opieką w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia nefarmakologiczne.</i>	54
<i>Tabela 23. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia nefarmakologiczne.</i>	55
<i>Tabela 24. Koszty rutynowej opieki nad chorym z RAI-R DTC w okresie przed i po wystąpieniu progresji, w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.</i>	55
<i>Tabela 25. Wycena teleradioterapii paliatywnej.</i>	57
<i>Tabela 26. Średni koszt hospitalizacji do radioterapii paliatywnej.</i>	57
<i>Tabela 27. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.</i>	59
<i>Tabela 28. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.</i>	60
<i>Tabela 29. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.</i>	64
<i>Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla sorafenibu (Nexavar®).</i>	65
<i>Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP).</i>	69
<i>Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP+P).</i>	69
<i>Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC.</i>	70



Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	71
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	72
Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	73
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	74
Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	75
Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). .	76
Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	76
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-efektywności: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). .	77
Tabela 42. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Nexavar®. ....	77
Tabela 43. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. ....	80
Tabela 44. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości. ....	84
Tabela 45. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	86
Tabela 46. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	90
Tabela 47. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	94
Tabela 48. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	98
Tabela 49. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	101
Tabela 50. Wyniki PSA: Sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	103
Tabela 51. Parametry dopasowanych krzywych PFS – ocena lokalna badaczy. ....	115
Tabela 52. Cykliczne żyteczności w okresie leczenia w badaniu DECISION. ....	116
Tabela 53. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla OS (sorafenib). ....	117
Tabela 54. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla PFS (sorafenib). ....	117
Tabela 55. Macierz wariancji-kowariancji parametrów modelu Weibulla PFS (BSC). ....	117
Tabela 56. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – świadczenia. ....	134
Tabela 57. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – leki. ....	134
Tabela 58. Łączny koszt leczenia zmęczenia st. 3.-4. ....	135
Tabela 59. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – świadczenia. ....	135
Tabela 60. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – leki. ....	136
Tabela 61. Łączny koszt leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. ....	136
Tabela 62. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – świadczenia. ....	137
Tabela 63. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – leki. ....	137
Tabela 64. Łączny koszt leczenia biegunki st. 3.-4. ....	138
Tabela 65. Koszty leczenia wysypki st. 3.-4. – świadczenia. ....	138
Tabela 66. Łączny koszt leczenia wysypki st. 3.-4. ....	138
Tabela 67. Koszty leczenia zespołu ręka-stopą st. 3.-4. – świadczenia. ....	139
Tabela 68. Łączny koszt leczenia zespołu ręka-stopą st. 3.-4. ....	139
Tabela 69. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – świadczenia. ....	140

<i>Tabela 70. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – leki. ....</i>	<i>140</i>
<i>Tabela 71. Łączny koszt leczenia nadciśnienia st. 3.-4. ....</i>	<i>141</i>
<i>Tabela 72. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, na podstawie cenników usług świadczeniodawców. ....</i>	<i>142</i>
<i>Tabela 73. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, rozliczanych w ramach katalogu ASDK (NFZ 82/2013). ....</i>	<i>142</i>
<i>Tabela 74. Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC. ....</i>	<i>143</i>
<i>Tabela 75. Koszt miligrama substancji czynnych stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC. ....</i>	<i>143</i>
<i>Tabela 76. Cena porady onkologicznej z zakresu AOS (NFZ 82/2013). ....</i>	<i>144</i>
<i>Tabela 77. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC, rozliczanych w ramach katalogu ASDK (NFZ 82/2013). ....</i>	<i>144</i>
<i>Tabela 78. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC, rozliczanych w ramach katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (NFZ 51/2014). ....</i>	<i>144</i>
<i>Tabela 79. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie onkologii w 2014 r. ....</i>	<i>145</i>
<i>Tabela 80. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań medycyny nuklearnej w 2014 r. ....</i>	<i>145</i>
<i>Tabela 81. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań rezonansu magnetycznego (RM) w 2014 r. ....</i>	<i>146</i>
<i>Tabela 82. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczenia w zakresie badań tomografii komputerowej (TK) w 2014 r. ....</i>	<i>147</i>
<i>Tabela 83. Oszacowanie wartości świadczeń z zakresu pozytonowa tomografia emisyjna (PET) w 2014 r. ....</i>	<i>148</i>

### 3.13 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram modelu progresji RAI-R DTC.....	24
Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia BSC. ....	25
Wykres 3. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych OS.....	30
Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli OS do empirycznej krzywej K-M.....	31
Wykres 5. Podstawowe krzywe przeżycia całkowitego w grupach sorafenibu i BSC.....	33
Wykres 6. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych PFS.....	35
Wykres 7. Porównanie alternatywnych modeli PFS do empirycznej krzywej K-M.....	37
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.....	40
Wykres 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	66
Wykres 10. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC.....	70
Wykres 11. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	72
Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	73
Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	74
Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	75
Wykres 15. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; z uwzględnieniem RSS). .....	88
Wykres 16. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). .....	92
Wykres 17. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP; bez uwzględnienia RSS). .....	96
Wykres 18. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). .....	100
Wykres 19. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS).....	102
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS).....	102
Wykres 21. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).....	104
Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).....	104