



PRACOWNIA HTA

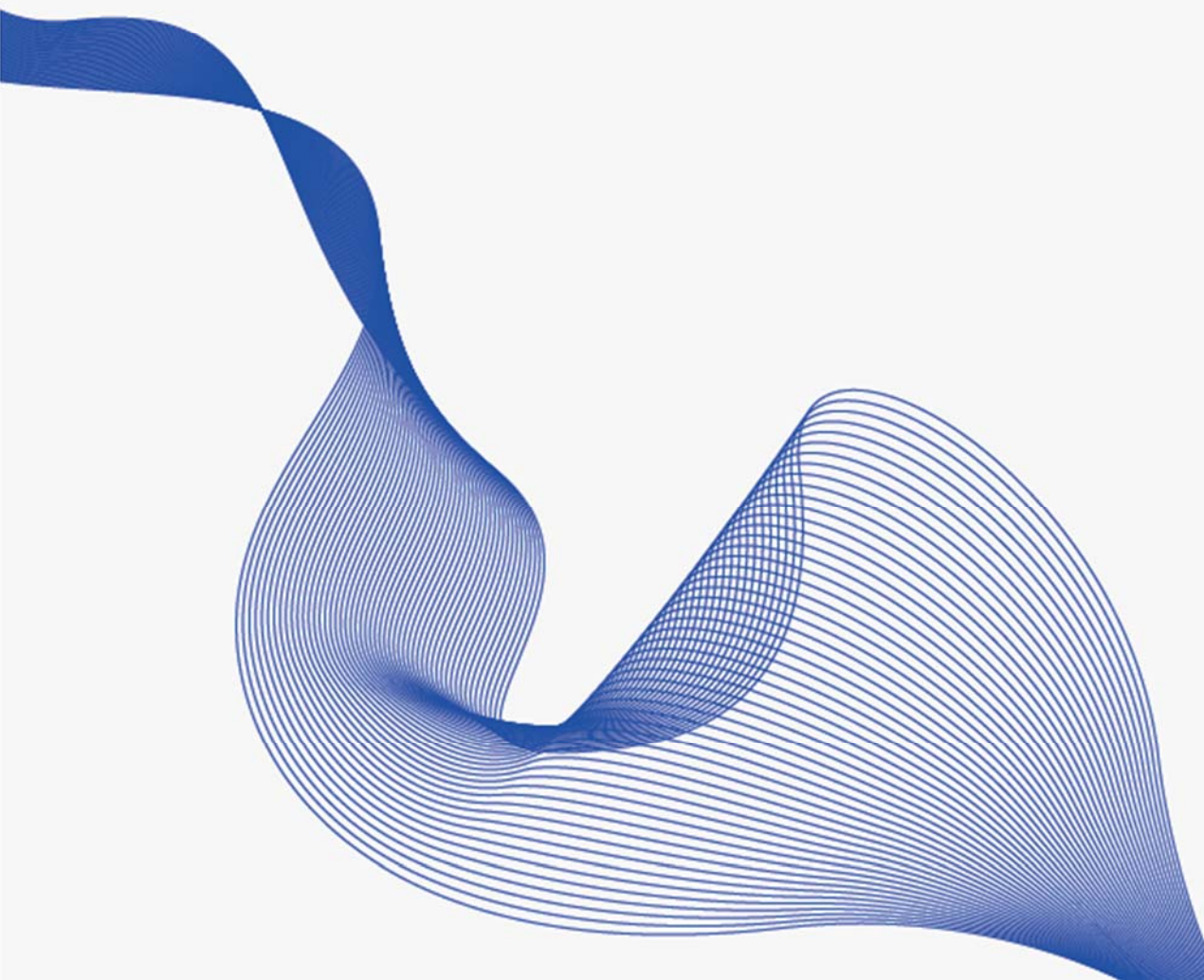
# ANALIZA EKONOMICZNA

**Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy**

**Wersja 2.00**

Kraków, 22 sierpień 2018 r.

**Autorzy:**



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[Redacted text]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Sanofi – Aventis Sp. z o.o.  
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

***Wersja 2.0 analizy uwzględnia uwagi w sprawie spełniania wymagań minimalnych, zawarte w piśmie OT.4331.20.2018.TT.4***

***Wersja 1.0 analizy była przygotowana z uwzględnieniem przekonsultowanego programu, który następnie został zmieniony już po złożeniu wniosku o objęcie refundacją (ograniczenie populacji pacjentów do podgrupy RET+). Niemniej analiza była zgodna z wytycznymi AOTMiT i obejmowała najlepsze możliwe dane, w tym wszystkie dostępne wyniki dla populacji RET+***

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

Sanofi – Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

# Spis treści

Streszczenie .....	7
1. Wstęp .....	11
1.1. Cel i zakres analizy .....	11
1.2. Problem decyzyjny .....	12
1.3. Problem zdrowotny .....	12
1.4. Oceniana interwencja i komparator oraz aktualny sposób leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu .....	13
1.5. Zakładane warunki finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® .....	15
1.6. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy .....	15
2. Metodyka analizy ekonomicznej .....	18
2.1. Populacja docelowa .....	18
2.2. Strategia analityczna .....	18
2.3. Perspektywa analizy .....	18
2.4. Horyzont czasowy .....	19
2.5. Technika analityczna .....	19
2.6. Dyskontowanie .....	21
2.7. Korekta połowy cyklu .....	21
2.8. Analiza wrażliwości .....	21
2.9. Próg opłacalności .....	22
3. Model ekonomiczny .....	24
3.1. Struktura modelu .....	24
3.2. Działanie modelu .....	27
3.3. Adaptacja modelu do warunków polskich .....	27
4. Dane uwzględnione w analizie .....	29
4.1. Leczenie wandetanibem .....	29
4.2. Leczenie kabozantynibem .....	29
4.3. Funkcje przeżycia .....	30
4.4. Występowanie zdarzeń niepożądanych (AE) .....	35
4.5. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia .....	36
4.6. Dane kosztowe .....	40
4.7. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie .....	57
5. [REDACTED] .....	60
5.1. [REDACTED] .....	60
5.2. [REDACTED] .....	60
5.3. [REDACTED] .....	61
5.4. [REDACTED] .....	62
5.5. [REDACTED] .....	63
5.6. [REDACTED] .....	64
6. [REDACTED] .....	72
6.1. [REDACTED] .....	72
6.2. [REDACTED] .....	72
6.3. [REDACTED] .....	73
6.4. [REDACTED] .....	74
6.5. [REDACTED] .....	75
6.6. [REDACTED] .....	76

7.	[REDACTED]	84
7.1.	[REDACTED]	84
7.2.	[REDACTED]	84
7.3.	[REDACTED]	85
8.	[REDACTED]	87
8.1.	[REDACTED]	87
8.2.	[REDACTED]	87
8.3.	[REDACTED]	88
9.	Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe	90
10.	Walidacja	95
10.1.	Walidacja wewnętrzna	95
10.2.	Walidacja konwergencji	95
10.3.	Walidacja zewnętrzna	96
11.	Ograniczenia	98
12.	Dyskusja	99
13.	Bibliografia	102
14.	Spis tabel	105
15.	Spis rysunków	107
16.	Aneks	108
16.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania	108
16.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	114
16.3.	Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)	117
16.4.	Tabele wykorzystywane w modelu dla warunków oraz zdarzeń	119

## Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike information criterion</i> )
AK	Analiza kliniczna ( <i>Clinical Analysis</i> )
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> ) (do 31.12.2014 r. - Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM))
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego ( <i>Decision Problem Analysis</i> )
AŚDK	Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne ( <i>Bayesian Information Criteria</i> )
BSC	Najlepsze leczenie objawowe ( <i>Best supportive care</i> )
CAB	Kabozantynib ( <i>Cabozantinib</i> )
CCA	Analiza konsekwencji kosztów ( <i>Cost-consequences analysis</i> )
CEA Registry	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
CMA	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost minimisation analysis</i> )
CRD	Brytyjska instytucja zajmująca się HTA ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )
CTH	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów ( <i>Cost-Utility Analysis</i> )
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined daily dose</i> )
DICE	Symulacja stosowana w modelu ekonomicznym ( <i>Discretely Integrated Condition Event</i> )
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości ( <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EXAM	Akronim badania RCT porównującego kabozantynib (Comatriq®) z placebo
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w chorobach nowotworowych ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny ( <i>Central Statistical Office of Poland</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności ( <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ( <i>Incremental Cost Utility Ratio</i> )
IPD	Dane poszczególnych chorych ( <i>Individual patient data</i> )
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów ( <i>Diagnosis-Related Group</i> )
KM	Estymator Kaplana-Meiera ( <i>Kaplan–Meier estimator</i> )

LY	Lata życia ( <i>Life Years</i> )
MTC	= RRT
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NICE	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne ( <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> )
NS	Nieistotny statystycznie ( <i>Not statistically significant</i> )
OS	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PFLY	Lata życia wolne od progresji choroby ( <i>Progression free life years</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression free survival</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto ( <i>Gross Domestic Product</i> )
PLC	Placebo ( <i>Placebo</i> )
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
RB	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
RET	Przestawiony podczas transfekcji ( <i>REarranged During Transfection</i> )
RPSFT	Metoda korekty pozwalająca uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu ( <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy ( <i>Medullary thyroid cancer</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
TSH	Hormon tyreotropowy ( <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
TTO	Metoda handlowania czasem ( <i>Time trade-off</i> )
VAN	Wandetanib ( <i>Vandetanib</i> )
VBA	Język programowania oparty na Visual Basicu ( <i>Visual Basic for Applications</i> )
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
ZETA	Akronim badania RCT porównującego wandetanib (Caprelsa®) z placebo

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa® stosowanego zgodnie ze wskazaniami do stosowania w ramach programu lekowego w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z obecną mutacją w genie RET. W analizie porównano pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych leczenie pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) z brakiem interwencji (brak aktywnego leczenia), będącym aktualną praktyką w Polsce, a także z leczeniem tych chorych z zastosowaniem kabozantynibu (produktu leczniczy Cometriq®) przy założeniu finansowania obu produktów leczniczych ze środków publicznych.

## Metodyka analizy

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny model ekonomiczny w dożywotnym horyzoncie czasowym), badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie ekonomicznej analizy ocenianej technologii medycznej polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące m.in. zużycia zasobów oraz kosztów.

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, niż te wykorzystane w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych, w tym The CEA Registry i PubMed. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i ocenianych interwencji. Dane kosztowe pochodziły przede wszystkim z baz Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), publikacji NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ), a także od Podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Caprelsa®.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości następujących kategorii kosztowych: koszt leczenia wandetanibem w ramach programu lekowego (w tym koszt leku oraz jego podania, a także kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania terapii), koszt leczenia objawowego, koszt leczenia paliatywnego oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszt kabozantynibu. Całkowity koszt ocenianych technologii medycznych policzono jako sumę wymienionych kosztów.

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. W ramach oceny przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (12 scenariuszy). Dodatkowo w ramach analizy wariantów przyjęto inne niż w scenariuszu podstawowym założenia i wartości dla parametrów dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby, wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, horyzontu analizy i dyskontowania.

Analiza ekonomiczna dla porównania wandetanibu z brakiem aktywnego leczenia składa się z zestawienia kosztów i konsekwencji, a także z analizy użyteczności kosztów (za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jego jakość (*Quality Adjusted Life Years* – QALY)), natomiast dla porównania wandetanibu z kabozantynibem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców, bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSA).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT oraz *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* i spełnia wymagania określone dla analiz ekonomicznych zawarte w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.

## **Wyniki analizy dla porównania wandetanib vs brak aktywnego leczenia (bez RSA)**

### **Analiza kosztów-konsekwencji**

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że leczenie raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem produktu Caprelsa<sup>®</sup> względem braku aktywnego leczenia w analizowanym horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrem QALY. Oszacowana w modelu efektywność (liczba dodatkowych QALY) wynosiła 2,049 QALY dla produktu Caprelsa<sup>®</sup> względem braku aktywnego leczenia. Dodatkowo w analizowanym, horyzoncie czasowym przekłada się na 0,992 dodatkowy rok życia bez progresji choroby.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są bardzo zbliżone ze względu na mały udział pacjenta w ponoszeniu kosztów za analizowane świadczenia zdrowotne.

### **Analiza kosztów-użyteczności**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (z perspektywy płatnika publicznego), wynikający z wprowadzenia aktywnego leczenia zamiast leczenia objawowego wynosi [redacted]

### **Progowa cena zbytu netto**

W analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Caprelsa<sup>®</sup> jest [redacted] od proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto tego produktu i wynosi [redacted]

### **Analiza wrażliwości**

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla wszystkich analizowanych parametrów. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. Wykazano, iż zmiana któregośkolwiek z ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej i potwierdza, że leczenie pacjentów z RRT produktem leczniczym Caprelsa<sup>®</sup> względem braku aktywnego leczenia jest droższe, ale przynosi więcej korzyści zdrowotnych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak również z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

## **Wyniki analizy dla porównania wandetanib vs brak aktywnego leczenia (z RSA)**

### **Analiza kosztów-konsekwencji**

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że leczenie raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem produktu Caprelsa<sup>®</sup> względem braku aktywnego leczenia w analizowanym horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrem QALY. Oszacowana w modelu efektywność (liczba dodatkowych QALY) wynosiła 2,049 QALY dla produktu Caprelsa<sup>®</sup> względem braku aktywnego leczenia. Dodatkowo w analizowanym, horyzoncie czasowym przekłada się na 0,992 dodatkowy rok życia bez progresji choroby.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są bardzo zbliżone ze względu na mały udział pacjenta w ponoszeniu kosztów za analizowane świadczenia zdrowotne.



### ***Analiza kosztów-użyteczności***

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (z perspektywy płatnika publicznego), wynikający z wprowadzenia aktywnego leczenia zamiast leczenia objawowego wynosi [REDACTED]

### ***Progowa cena zbytu netto***

W analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Caprelsa® jest [REDACTED] od proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto tego produktu i wynosi [REDACTED]

### ***Analiza wrażliwości***

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla wszystkich analizowanych parametrów. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. Wykazano, iż zmiana któregokolwiek z ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej i potwierdza, że leczenie pacjentów z RRT produktem leczniczym Caprelsa® względem braku aktywnego leczenia jest droższe, ale przynosi więcej korzyści zdrowotnych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak również z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

### ***Wyniki analizy dla porównania wandetanib vs kabozantynib (bez RSA)***

Na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Roczne wydatki całkowite płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Cometriq® [REDACTED] wydatki całkowite ponoszone przez płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Caprelsa® w wariantcie analizy uwzględniającym zalecaną dawkę leku zgodnie z ChPL, natomiast uwzględniając średnią rzeczywistą dawkę dzienną leków roczny koszt inkrementalny wynosi [REDACTED]

### ***Wyniki analizy dla porównania wandetanib vs kabozantynib (z RSA)***

Na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Roczne wydatki całkowite płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Cometriq® [REDACTED] wydatki całkowite ponoszone przez płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Caprelsa® w wariantcie analizy uwzględniającym zalecaną dawkę leku zgodnie z ChPL, natomiast uwzględniając średnią rzeczywistą dawkę dzienną leków roczny koszt inkrementalny wynosi [REDACTED]

### ***Wnioski końcowe***

Zastosowanie wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy jest skuteczniejszą, lecz droższą strategią w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Oszacowany w analizie koszt uzyskania dodatkowego QALY dla terapii wandetanibem [REDACTED]. Biorąc pod uwagę ogólnie wysokie koszty uzyskania dodatkowego QALY oraz LY w przypadku terapii onkologicznych w leczeniu pacjentów u schyłku życia, otrzymane wyniki należy uznać za korzystne. Należy dodatkowo podkreślić, że wandetanib jest obecnie jedyną opcją aktywnego leczenia pacjentów

z RRT. Inna aktywna terapia stosowana w tym wskazaniu została negatywnie oceniona przez AOTMiT w 2015 roku.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel i zakres analizy

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

W analizie porównano leczenie pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z zastosowaniem produktu Caprelsa® z brakiem aktywnego leczenia (aktualna praktyka w Polsce) oraz z leczeniem tych chorych z zastosowaniem produktu Cometriq® (przy założeniu finansowania obu produktów leczniczych ze środków publicznych) pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych.

Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż jedyną aktywną technologią opcjonalną dla produktu Caprelsa® w określonym powyżej wskazaniu jest produkt Cometriq®, jednak nie jest on obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] i spełnia minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.*) [2] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388*) [3].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [9] jasno sprecyzowano badaną interwencję – wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®). Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe):

<b>Populacja:</b>	dorośli pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z obecnością mutacji w genie RET
<b>Interwencja:</b>	<b>wandetanib</b> – produkt leczniczy Caprelsa®, podawany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania (w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i> - MTC). Zalecana dawka leku to jedna tabletka 300 mg podawana raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa®)
<b>Komparator:</b>	<b>brak leczenia</b> (brak aktywnej interwencji / BSC - <i>Best Supportive Care</i> ), będący obecnie tzw. istniejącą praktyką w analizowanej populacji  <b>kabozantynib</b> - produkt leczniczy Cometriq®, stosowany w dawce 140 mg raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cometriq®), będący jedyną aktywną technologią opcjonalną dla wandetanibu
<b>Wyniki:</b>	zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), zyskane lata życia (LY), zyskane lata życia wolne od progresji choroby (PFLY), koszty całkowite, w tym koszty terapii / BSC, monitorowania terapii, leczenia paliatywnego oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR), inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER), cena progowa.

## 1.3. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu

klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [9].

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT; łac. *carcinoma medullare glandulae thyroideae*; ang. *medullary thyroid cancer*, MTC) klasyfikowany jest zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 do nowotworów złośliwych tarczycy (*malignant neoplasm of thyroid gland*) – kod C.73 według ICD-10. W klasyfikacji nie wyodrębniono podtypów dla tej jednostki chorobowej. Rak rdzeniasty tarczycy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z komórek C tarczycy (komórek okołopęcherzykowych tarczycy) wytwarzających kalcytoninę [9].

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego występują stosunkowo rzadko. Rak tarczycy należy jednak do dziesięciu najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce (zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 r. znajdował się na ósmym miejscu, jeśli chodzi o liczbę zachorowań u kobiet). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 roku w Polsce odnotowano 3 144 zachorowania na raka tarczycy (2 631 u kobiet oraz 513 u mężczyzn) oraz 280 zgonów (90 mężczyzn, 190 kobiet) z powodu tego nowotworu. Najwięcej zachorowań obserwuje się u osób w 5.-7. dekadzie życia, szczególnie w wieku 55-64 lat. Rak rdzeniasty tarczycy stanowi niewiele [redacted] wszystkich nowotworów tarczycy, z czego 75% to postać sporadyczna. U pozostałych pacjentów rozpoznaje się postać dziedziczną, uwarunkowaną genetycznie [9].

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla wandetanibu i kabozantynibu przedstawiono również w analizie problemu decyzyjnego. We wszystkich rekomendacjach oraz zaleceniach postępowania oceniana interwencja - wandetanib, a także technologia opcjonalna – kabozantynib, wskazywane są jako opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z RRT, które przynoszą dodatkowy efekt zdrowotny względem braku leczenia (placebo), poprawiając istotnie statystycznie wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby [9].

#### **1.4. Oceniana interwencja i komparator oraz aktualny sposób leczenia pacjentów w ocenianym wskazaniu**

W Polsce dostępne są dwa produkty lecznicze zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu - Caprelsa® (wandetanib; VAN) oraz Cometriq® (kabozantynib; CAB). Oba leki to inhibitory kinaz tyrozynowych. Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ [4, 9].

Wandetanib nie był do tej pory oceniany przez AOTMiT w ramach analizy weryfikacyjnej w związku ze złożeniem wniosku o objęcie refundacją leku. Możliwe jest natomiast stosowanie leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [5] w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać, w drodze decyzji administracyjnej, zgodę na pokrycie kosztów tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Art. 47f ust. 1. tejże Ustawy wskazuje, że w przypadku, gdy koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu, minister właściwy do spraw zdrowia zleca Agencji sporządzenie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku w danym wskazaniu.

Pismem Ministra Zdrowia do AOTMiT w dniu 3 listopada 2017 roku (PLD.46434.5220.2017.1.AK) wpłynęło zapytanie o zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych wandetanibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno w Opinii Rady Przejrzystości (Opinia RP nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.), jak również w Opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Opinia AOTMiT nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.), biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz 1844), wskazano na zasadność finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa® (wandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73) – Caprelsa tabletki 300mg, 90 sztuk. [6]

W przypadku kabozantynibu (Cometriq®) wniosek o objęcie refundacją Podmiot Odpowiedzialny złożył do Ministra Zdrowia w 2015 roku. W dniu 8 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości wydała Stanowisko, a Prezes AOTMiT wydał rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cometriq®. W obu dokumentach nie rekomendowano objęcia refundacją tego leku w leczeniu RRT. Ze względu na negatywną rekomendację AOTMiT kabozantynib nie może być stosowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uwzględniając powyższe, brak leczenia (placebo) jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) w Polsce i będzie stanowił komparator dla produktu leczniczego Caprelsa® w analizach HTA. Kabozantynib nie odzwierciedla praktyki klinicznej finansowanej ze środków publicznych w Polsce, jednak został wybrany jako dodatkowy komparator w analizach HTA ze względu na to, że jest jedyną aktywną technologią opcjonalną dla vandetanibu.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej) zarejestrowanych do stosowania w ocenianym wskazaniu, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w APD, będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [9].

## **1.5. Zakładane warunki finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®**

Analizę podjęto w związku z Wezwaniem Ministra Zdrowia nr PLR.4601.768.2017.1.KWA z dnia 18 grudnia 2017 roku (wezwanie MZ w związku z rozpatrzonym wnioskiem o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej oraz opinii Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Caprelsa, vandetanib, tabletki, 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD-10: C73), na podstawie art. 47f ust. 4 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Caprelsa®, złożony na wezwanie MZ wskazane powyżej, zakłada finansowanie leku Caprelsa® ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

## **1.6. Uzasadnienie dowodzące niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących



wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Ze względu na to, iż obecnie brak refundowanych technologii opcjonalnych dla produktu leczniczego Caprelsa® w ocenianym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy.

Podejście takie przyjęła również AOTMiT w Analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cometriq® (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)”. W ocenianym przez AOTMiT raporcie HTA kabozantynib porównano z brakiem leczenia, a w analizie weryfikacyjnej wskazano, że „w opinii analityków Agencji w analizie ekonomicznej wnioskodawcy porównano się z właściwym komparatorem, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym”, w związku z czym „z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji” [12].

Najnowsze opinie AOTMiT dotyczące vandetanibu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych potwierdzają także prawidłowość takiego podejścia. W Opinii Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Caprelsa (vandetanib) we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73) wskazano, że brak jest obecnie innego niż vandetanib dostępnego leku do stosowania w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Wskazano także, że zdaniem ekspertów brak jest w omawianym wskazaniu dostępnych terapii o udowodnionej skuteczności finansowanych ze środków publicznych. Zespoły ekspertów towarzystw naukowych zalecają w tym wskazaniu również kabozantynib, którego wniosek refundacyjny został negatywnie rozpatrzony przez Prezesa AOTMiT, ze względu na brak odpowiednich dowodów skuteczności. W Opinii nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa (vandetanib), tabletki á 300 mg, 90 sztuk, we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET i przerzutami do wątroby (ICD10: C73), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wskazano natomiast, że alternatywną technologią medyczną dla leku Caprelsa® mógłby stanowić preparat Cometriq® (kabozantynib). Lek ten jest wymieniany zarówno przez wytyczne, jak i ekspertów klinicznych. Jednak jego stosowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest

możliwe ze względów formalnych. Wskazano również, że wytyczne NCCN wymieniają także jako opcje terapeutyczne pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib) oraz dakarbazynę, jednak odnośnie do wskazanych inhibitorów kinazy tyrozynowej należy zaznaczyć, że leki te nie są zarejestrowane w leczeniu RRT, natomiast w przypadku dakarbazyny polskie wytyczne wskazują, że klasyczna chemioterapia znajduje małe zastosowanie w RRT. Dodatkowo przedstawiono opinię eksperta klinicznego, który wskazał, że chemioterapia zarejestrowana do leczenia RRT nie jest obecnie rekomendowana z uwagi na brak skuteczności w tej grupie chorych.

## **2. Metodyka analizy ekonomicznej**

### **2.1. Populacja docelowa**

Populację docelową stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy z obecną mutacją w genie RET.

### **2.2. Strategia analityczna**

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny model ekonomiczny w 20-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku ocenianego stanu klinicznego może być utożsamiany z horyzontem dożywotnym), badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie analizy ekonomicznej ocenianej technologii medycznej (Caprelsa®) polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego (zachowując oryginalną strukturę oraz założenia i wartości parametrów modelu EviDICE) do polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Szczegółowy opis i założenia modelu przedstawiono w rozdziale 3.

Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na leczenie pacjenta z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (w tym m.in. hospitalizacje oraz leczenie pozaszpitalne) i wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacja kosztów jednostkowych).

Analiza ekonomiczna poprzedzona została przeglądem systematycznym, w którym oceniono skuteczność oraz profil bezpieczeństwa wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) w porównaniu do placebo oraz kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) [10]. Parametry kliniczne przyjęte w modelu oceniono pod kątem zgodności z przeprowadzoną analizą kliniczną [10] oraz przeglądem systematycznym badań użyteczności stanów zdrowia (rozdział 16.1.2).

### **2.3. Perspektywa analizy**

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT odnośnie do przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

## 2.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Caprelsa® został ustalony na okres 20 lat, który w przypadku ocenianego stanu klinicznego może być utożsamiany z horyzontem dożywotnym (po tym okresie uzyskuje się wskaźnik przeżycia na poziomie 0).

## 2.5. Technika analityczna

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych wandetanibem w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo niezależnie od rodzaju przeprowadzonej analizy (w tym ocena przez badaczy lokalnych (HR=0,40 [0,27; 0,58]) oraz ocena centralna z (HR=0,46 [0,31; 0,69]) lub bez uwzględnienia danych z fazy otwartej (HR=0,27 [0,18; 0,41])), a także w subpopulacji pacjentów z agresywną i objawową chorobą (HR=0,32 [0,19; 0,54] w analizie bez uwzględnienia fazy otwartej). Korzystny wpływ wandetanibu w zakresie PFS stwierdzono także w większości analizowanych podgrup. W podgrupach, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo, na ogół daje się zauważyć bardzo niską liczebność próby, co może stanowić przyczynę uzyskania takich wyników. Autorzy badania ZETA (badanie RCT porównujące wandetanib z placebo) wskazują na generalnie stałą korzyść z zastosowania wandetanibu względem placebo w zakresie PFS we wszystkich predefiniowanych podgrupach, na co wskazuje nieistotny statystycznie wynik testu globalnej interakcji ( $p=0,177$ ). Wandetanib w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RB=3,46 [2,10; 5,91]), a także kontroli choroby, biochemicznej odpowiedzi na leczenie (normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu kalcytoniny oraz normalizacja lub  $\geq 50\%$  redukcja wyjściowego poziomu CEA), a także istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia nasilenia bólu [10].

Z uwagi na to, że wykazano istotne statystycznie różnice w efektywności klinicznej scenariusza uwzględniającego leczeniem RRT z zastosowaniem wandetanibu względem scenariusza leczenia BSC (placebo), analiza ekonomiczna dla tego porównania składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,

- analizy użyteczności kosztów.

Zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ [2], przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (*cost-utility analysis*; CUA) i oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia BSC ocenianą technologią (leczeniem RRT z zastosowaniem produktu leczniczego Caprelsa®). W ramach tej analizy efekty zdrowotne mierzone są za pomocą parametru QALY wyrażającego lata życia skorygowane o jakość zyskane w wyniku zastosowania danej technologii medycznej zamiast technologii opcjonalnej. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę użyteczności kosztów dla analizowanych porównań (wandetanib vs BSC). Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] w analizie zestawiono również koszty i konsekwencje analizowanych interwencji - analiza konsekwencji kosztów (*cost-consequences analysis*; CCA).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [2] oszacowano także cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania ocenianej technologii zamiast technologii opcjonalnej jest równy trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (rozdział 2.9).

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. W odniesieniu do wyników PFS na podstawie oceny centralnej przeprowadzonej przez niezależną komisję nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (HR=1,68 [0,91; 3,10]). W przypadku wykluczenia danych uzyskanych w fazie otwartej badania ZETA wynik porównania pośredniego wskazuje także, że wandetanib i kabozantynib cechują się zbliżoną skutecznością w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby (HR=1,14 [0,60; 2,17]). Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane przez badaczy lokalnych uzyskano również zbliżone wyniki, nie wykazując także w tym przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem (HR=1,14 [0,63; 2,07]) [10].

Z tego względu w przypadku porównania wandetanibu z kabozantynibem, z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (*cost-minimisation analysis*; CMA). W ramach analizy minimalizacji kosztów oszacowano koszty leczenia wandetanibem i kabozantynibem, przyjmując dwa warianty analizy:

- oba leki stosowane są w dawkach zalecanych w ChPL bez dostosowania dawkowania (dawki na poziomie odpowiednio 300 mg / dobę dla wandetanibu oraz 140 mg / dobę dla kabozantynibu),
- oba leki są stosowane w średnich dziennych dawkach oszacowanych na podstawie wyników badań ZETA oraz badania EXAM (odpowiednio dla wandetanibu dawka ta wynosi 256,6 mg / dobę, natomiast dla kabozantynibu 88,24 mg / dobę).

## 2.6. Dyskontowanie

Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT [1] w analizie ekonomicznej w scenariuszu głównym przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu (długość jednego cyklu w modelu wynosiła 1 miesiąc).

## 2.7. Korekta połowy cyklu

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

## 2.8. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób całkowicie przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę wariantów, jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach **analizy wariantów** przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od przyjęcia innych założeń co do wartości pojedynczych parametrów, których oszacowanie wiązało się z największą niepewnością. W ramach tej analizy uwzględniono następujące parametry:

- rozkłady parametryczne krzywych przeżycia dla OS oraz PFS (Weibull, log-normal oraz log-logistic),
- wartości użyteczności stanów zdrowia (na podstawie ZETA [24] + Fordham 2015 [30] lub Fordham 2015 [30]),
- horyzont analizy (3 lata – długość mediany czasu obserwacji dla PFS w badaniu ZETA oraz 8 lat – długość obserwacji dla oceny OS w badaniu ZETA).

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy dla wariantu nieuwzględniającego kosztów oznaczenia statusu genu RET.

Założono dodatkowo zmianę wartości stóp dyskontowych, zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT (rozdział 2.6).

W ramach **jednokierunkowej analizy wrażliwości** przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmian wartości pojedynczych parametrów w przyjętym zakresie (np. wartość minimalna i maksymalna), których oszacowanie wiązało się z największą niepewnością. W ramach tej analizy uwzględniono następujące parametry:

- koszty monitorowania terapii wandetanibem w ramach programu lekowego (w pierwszym roku oraz w kolejnych latach),
- koszty leczenia objawowego pacjenta przed i po wystąpieniu progresji choroby,
- koszty leczenia paliatywnego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w grupie wandetanibu oraz w grupie braku leczenia),
- wartości użyteczności ocenianych stanów zdrowia (progresji oraz braku progresji a także wystąpienia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach),
- odsetek pacjentów zaprzestających leczenia wandetanibem.

W ramach **probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)** wykonano 1 000 symulacji, obliczając dla każdej z nich inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i nanosząc je na płaszczyźnie opłacalności. Oszacowano również prawdopodobieństwo efektywności kosztowej leczenia pacjentów z RRT z zastosowaniem ocenianej interwencji. Dla parametrów uwzględnionych w analizie przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (przyjmując wartość średnią na poziomie wartości z analizy deterministycznej; wariancję wyznaczono na podstawie odnalezionych badań klinicznych):

- parametry krzywych przeżycia OS oraz PFS - rozkład Normal/Cholesky,
- parametry kosztowe - rozkład log-normal,
- wartości użyteczności stanów zdrowia - rozkład beta.

## 2.9. Próg opłacalności

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 wartość produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 wynosi 44 838,00 zł [8]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość



ustalono w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Tym samym kwota 134 514 zł jest stosowana w niniejszej analizie ekonomicznej jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

### 3. Model ekonomiczny

#### 3.1. Struktura modelu

W analizie wykorzystano model ekonomiczny, dostarczony przez Podmiot odpowiedzialny, określany w literaturze jako *partitioned survival model* (bardzo zbliżony do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej), powszechnie stosowany w analizach opłacalności kosztowej w ramach oceny terapii onkologicznych. W przeciwieństwie do modeli Markowa, model ten nie wymaga obliczania prawdopodobieństwa przejść między stanami, ponieważ rozkład kohorty w poszczególnych stanach w każdym cyklu wyznaczany jest bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Model ten został również złożony przez Podmiot odpowiedzialny do NICE i został oceniony przez tą instytucję w ramach trwającego obecnie procesu wydania rekomendacji przez NICE.

Model ekonomiczny został przygotowany w programie MS Excel w celu odzwierciedlenia przejść pomiędzy wzajemnie wykluczającymi się stanami. Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (dla których możliwe jest wykonanie porównania). Wskazany model spełnia powyżej wskazane warunki.

Dostosowany do warunków polskich model ekonomiczny umożliwi oszacowanie wpływu stosowania wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) względem braku aktywnego leczenia (BSC) w terapii pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) w ramach proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny programu lekowego „Leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)”.

Prawdopodobieństwa poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu zależą od ryzyka wystąpienia progresji choroby i zgonu, determinując ruch pomiędzy poszczególnymi stanami w każdym kolejnym cyklu. Prawdopodobieństwa te wpływają na częstość hospitalizacji oraz częstość pozaszpitalnych porad lekarskich i konieczność udzielenia innych świadczeń zdrowotnych powiązanych z odpowiednimi stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu.

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu (brak progresji, progresja lub zgon) przypisany jest odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności (mieszcząca się w zakresie od 0 do 1) (rozdział 4.5). Zarówno koszty, jak również wartości użyteczności stanów zdrowia są powiązane z czasem

przebywania w danym stanie. Koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) utracone w związku z wystąpieniem niekorzystnego zdarzenia (np. progresja choroby, wystąpienie zdarzeń niepożądanych) są sumowane w przyjętym horyzoncie analizy w celu oszacowania wyników dla całej kohorty. Model umożliwia również oszacowanie inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR/ICER dla porównania ocenianych interwencji.

Całkowity okres modelowania trwa maksymalnie 240 cykli (tj. 20 lat), celem uchwycenia wpływu terapii z zastosowaniem wandetanibu w leczeniu RRT na zmniejszenie progresji choroby i śmiertelności w całym okresie życia.

Do modelowania przebiegu choroby wykorzystano symulacje DICE (*Discretely Integrated Condition Event*) [11]. Symulacje DICE zawierają dwa fundamentalne pojęcia: zdarzenia (*Events*) oraz warunki (*Conditions*):

- zdarzenie - odzwierciedla jakikolwiek aspekt analizowanego problemu, który ma miejsce w danym cyklu i niesie ze sobą jakiegokolwiek konsekwencje zdrowotne lub kosztowe,
- warunki - odzwierciedlają te aspekty analizowanego problemu, które utrzymują się w czasie (np. stany).

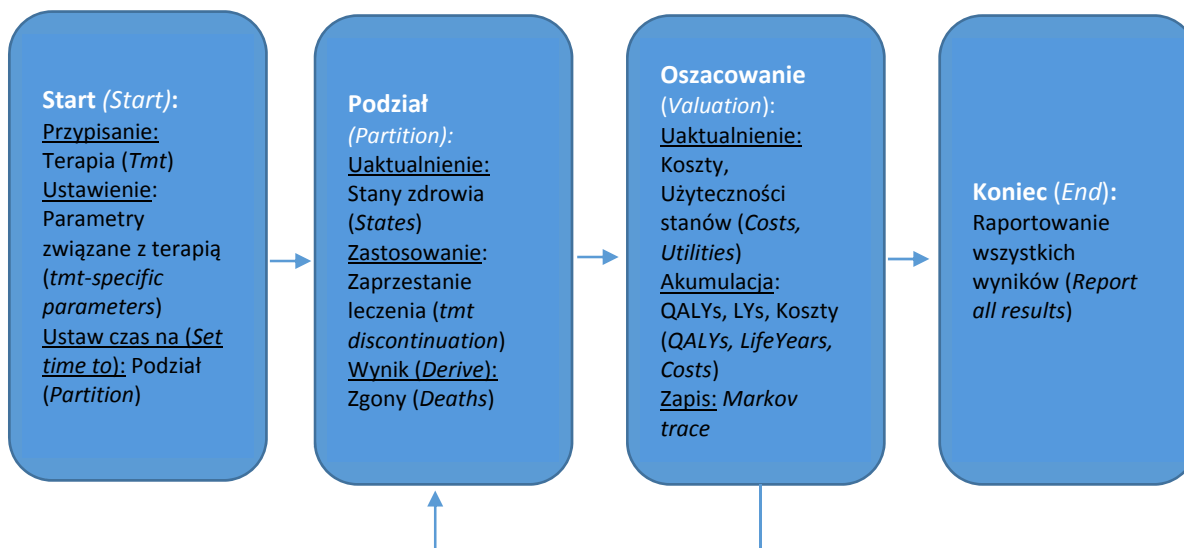
Tak jak wskazano powyżej, w modelu uwzględniono trzy stany: stan przed wystąpieniem progresji, stan po wystąpieniu progresji oraz zgon. Dla każdego ze stanów przypisane są określone warunki. Każdy z tych warunków odzwierciedla odsetek początkowej kohorty w danym stanie w każdym analizowanym momencie (tj. odczytanie odpowiednich danych z krzywych OS oraz PFS i na tej podstawie ustalenie odsetka pacjentów przebywających w stanie po wystąpieniu progresji). Pozostałe warunki uwzględniają odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, parametry funkcji przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności oraz kosztów, a także dane związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz aspekty czasu.

Wykaz warunków (*Conditions*) uwzględnionych w modelu przedstawiono w tabeli zamieszczonej w aneksie (rozdział 16.4; Tabela 84). Tabela ta zawiera dwie aktywne kolumny: pierwsza kolumna zawiera unikalną nazwę każdego z uwzględnionych warunków, natomiast druga zawiera wartość początkową (jeśli znana jest ona przy rozpoczęciu modelowania; dla wielu z nich wartością początkową jest wartość zero, ponieważ warunki te są inicjowane dopiero w momencie uruchomienia zdarzenia START (Rysunek 1).

W modelu uwzględniono 4 zdarzenia (*Events*): Start, Podział (*Partition*), Oszacowanie (*Valuation*) oraz Zakończenie (*End*) (Rysunek 1). Zdarzenia te przedstawione są w zakładce „*Events*” (plik Excel modelu) wraz z początkową wartością czasu, kiedy dane zdarzenie wystąpi oraz nazwą tabeli, która określa ich konsekwencje.

Każda tabela zdarzeń (Tabela 86 - Tabela 89, str. 120-121 niniejszego dokumentu) zawiera m.in. listę elementów (zdarzenie, warunek lub wynik), jego unikatową nazwę i formułę/wzór, zapisane w postaci zwykłego tekstu (np. |OverallSurvival| - |ProgressionFree| oblicza proporcję w stanie Progresa w danym momencie).

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



Zdarzenie „Start” (patrz Aneks – rozdział 16.4) rozpoczyna się na początku symulacji (czas = 0), od przypisania leczenia (osobno dla każdej interwencji, najpierw dla BSC, a następnie dla VAN + BSC) wszystkim pacjentom w stanie *Brak progresji* i kolejno inicjuje wszystkie warunki, które są związane z daną formą leczenia. Zakłada się, że wszyscy pacjenci w grupie leczonej VAN rozpoczynają leczenie wandetanibem (tzn., parametr *OnTmt* = 100%). Równocześnie uruchamiane są także warunki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, które zgodnie z założeniami modelu doliczane są w pierwszym cyklu terapii. Zdarzenie *Podział (Partition)* uwzględnione jest następnie w każdym kolejnym cyklu.

Po zakończeniu każdego cyklu następuje ponowny podział kohorty zgodnie z funkcjami przeżycia - *Podział (Partition)*. Funkcje OS oraz PFS są odczytywane dla danego cyklu i na tej podstawie obliczany jest odsetek pacjentów z progresją choroby. Równocześnie obliczana jest liczba pacjentów, którzy zmarli w danym cyklu celem przypisania kosztów opieki paliatywnej (w modelu założono, że koszt związany z leczeniem paliatywnym doliczany jest w ostatnim miesiącu życia pacjenta). Następnie następuje oszacowanie (*Valuation*) zdarzeń, w ramach którego obliczana jest użyteczność stanów zdrowia jako średnia ważona użyteczności dla stanów braku progresji oraz progresji. W ten sam sposób obliczane są koszty. Koszty monitorowania leczenia uwzględniane są w zależności od tego, czy wyznaczony koszt dotyczy pierwszego czy kolejnych lat terapii. Wyniki są następnie aktualizowane. Krzywe dla OS oraz PFS są zapisywane na bieżąco po każdym cyklu.

Przed wykonaniem kolejnej pętli (powrót do zdarzenia Podział (*Partition*)) sprawdzany jest aktualny cykl z ustalonym horyzontem czasowym analizy – a w razie jego osiągnięcia, pętla jest przerywana i wywoływane jest zdarzenie Koniec (*End*), który kończy analizowanie danej interwencji.

### 3.2. Działanie modelu

Działanie modelu (tj. czytanie tabel ze zdarzeniami oraz wykonywanie formuł) realizowane jest w programie MS Excel z wykorzystaniem makr napisanych w języku VBA (*Visual Basic for Applications*). Makro krok po kroku w kolejnych wierszach każdej z tabeli zdarzeń wykonuje zapisane tam formuły. Realizowane jest to poprzez konwertowanie każdego z wyrażenia tekstowego na formuły programu MS Excel. Wykonywane jest to pojedynczo, by zachować kolejność wykonywania poleceń. Pętla jest kontynuowana do momentu napotkania zdarzenia końcowego Koniec (*End*) i następnie prezentowane są wyniki.

Pełna specyfikacja dla modelu jest podana w tabelach *Warunki* i *Zdarzenia*, a nie w kodzie VBA, dzięki temu model jest transparentny. Uruchomienie analizy polega na kliknięciu przycisku „*Simulate*” na pasku EviDICE w programie MS Excel. W przypadku dokonania jakiegokolwiek zmiany należy kolejny raz kliknąć przycisk „*Simulate*”.

W przeciwieństwie do modeli wykorzystujących formuły w arkuszach programu MS Excel w modelu tym wykorzystano obliczenia w pamięci poprzez instrukcje zapisane w tabelach Zdarzeń (*Events*), przyspieszając dzięki temu działanie modelu. Zrealizowano to za pomocą silnika napisanego w VBA i znajdującego się w dodatkowym pliku XLAM.

Wszystkie wyniki modelu są eksportowane do pliku *log.txt* oraz *CondEventlog.txt*, który może być otwarty w dowolnym edytorze tekstowym (pliki te zapisywane są w katalogu, w którym znajduje się model ekonomiczny).

### 3.3. Adaptacja modelu do warunków polskich

Model został zaadoptowany do warunków polskich poprzez:

- weryfikację uwzględnionych w modelu ekonomicznym danych wejściowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji pod kątem zgodności z wynikami analizy klinicznej,
- weryfikację uwzględnionych w modelu ekonomicznym danych wejściowych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia pod kątem aktualności oraz zgodności z warunkami polskimi,

- uwzględnienie polskich danych kosztowych, w tym danych o kosztach:
  - wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®),
  - kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) – dotyczy analizy CMA,
  - włączenia pacjenta do programu lekowego,
  - monitorowania w ramach programu lekowego,
  - koszt przepisania/wydania leku,
  - leczenia w przypadku braku progresji choroby,
  - leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby,
  - paliatywnego leczenia,
  - leczenia zdarzeń niepożądanych,
- uwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT.

## 4. Dane uwzględnione w analizie

### 4.1. Leczenie wandetanibem

Przyjęte w modelu założenia dotyczące zmniejszenia dawki leku, przerwania terapii oraz zaprzestania leczenia oparto na wynikach badania ZETA.

W badaniu tym podstawowa dawka wandetanibu przyjmowana przez pacjenta wynosiła 300 mg na dobę, co stanowi zalecaną dobową dawkę leku zgodnie z ChPL. Jeśli było to konieczne, dawkę wandetanibu można było obniżyć do 200 mg na dzień lub do 100 mg na dzień. W badaniu ZETA założono również możliwość przerwania leczenia na pewien czas, gdy było to wskazane, z możliwością wznowienia terapii. Na podstawie danych dotyczących pacjentów, u których zmniejszono w badaniu dawkę leku lub u których przerwano leczenie oszacowano średnią ważoną dawkę wandetanibu stosowaną na cykl terapii u pacjentów przed wystąpieniem progresji choroby. Wagi te przyjęto na podstawie analizy czasu stosowania terapii przed wystąpieniem progresji choroby dla każdej z dawek względem całkowitego czasu leczenia w okresie przed wystąpieniem progresji. Dodatkowo w badaniu ZETA część pacjentów przerywała terapię mimo braku progresji choroby (utrata z badania z powodu m.in. dobrowolnej rezygnacji pacjenta czy też braku współpracy (*noncompliance*)).

Przyjęte w modelu założenia dotyczące udziału poszczególnych dawek wandetanibu stosowanych w całym okresie leczenia do wystąpienia progresji choroby oraz odsetek pacjentów zaprzestających leczenia, ustalone na podstawie wyników badania ZETA, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Dystrybucja dawek wandetanibu w trakcie terapii – ZETA

Kategoria	% czasu w okresie do progresji choroby	Średnia dawka VAN [mg]
Pełna dawka (300 mg)	72,6%	256,6
Dawka 200 mg	13,0%	
Dawka 100 mg	12,8%	
Przerwanie terapii	1,6%	
Zaprzestanie terapii	31,3%	

W analizie ekonomicznej przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby pacjenci nie mają możliwości dalszego stosowania wandetanibu. Jest to zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego oraz ChPL dla produktu leczniczego Caprelsa®.

### 4.2. Leczenie kabozantynibem

Zalecana dawka dzienna kabozantynibu to 140 mg zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Cometriq®.



W raporcie HTA dla kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®), który był oceniony przez AOTMiT w 2015 roku, podano dane dotyczące średniej dawki stosowanej przez pacjenta w trakcie terapii kabozantynibem. Względna intensywność dawki (RDI) kabozantynibu określono na podstawie wyników badania klinicznego EXAM i wynosiła ona 63,03% (95% CI: 44,18 – 81,88%) [26], co daje średnią dzienną dawkę na poziomie 88,24 mg.

### 4.3. Funkcje przeżycia

#### 4.3.1. Założenia dotyczące kalkulacji parametrycznych modeli przeżycia

W niniejszym modelu funkcje przeżycia reprezentowane są przez dwie funkcje: PFS oraz OS. Funkcje te określają odpowiednio odsetki pacjentów bez progresji choroby oraz pacjentów żyjących. Zostały one oszacowane przez dopasowanie rozkładów parametrycznych czasów do wystąpienia progresji choroby lub zgonu obserwowanych w badaniu ZETA. Każda funkcja jest definiowana przez dwa parametry: kształtu (*intercept*) oraz skali (*scale*). W arkuszu kalkulacyjnym Excel w zakładce „Inputs” (tabela *Context*) możliwy jest wybór kilku rozkładów dystrybucyjnych, które zostały dopasowane do danych z badania ZETA: rozkład Weibull, log-normal oraz log-logistic (Tabela 2).

**Tabela 2. Funkcje przeżycia dla analizowanych rozkładów prawdopodobieństwa oraz formuły dopasowania rozkładów parametrycznych dla PFS oraz OS**

Rozkład prawdopodobieństwa	Formuła	Formuła zastosowana w programie Excel
OS Weibull	$S_t = e^{-[(e^{-k}t)^{\lambda}]}$	Exp(-((Exp(- OSintercept )* ReadTime )^(1/ OSscale )))
OS Lognormal	$S_t = 1 - \varphi\left[\frac{\ln(t) - k}{\lambda}\right]$	1-NORM.S.DIST((LN( ReadTime )- OSintercept )/ OSscale ,TRUE)
OS Loglogistic	$S_t = \left[\frac{1}{1 + [(e^{-k}t)^{\lambda}]}\right]$	1/(1+(Exp(- OSintercept )* ReadTime )^(1/ OSscale ))
PFS Weibull	$S_t = e^{-[(e^{-k}t)^{\lambda}]}$	Exp(-((Exp(- PFSintercept )* ReadTime )^(1/ PFSscale )))
PFS Lognormal	$S_t = 1 - \varphi\left[\frac{\ln(t) - k}{\lambda}\right]$	1-NORM.S.DIST((LN( ReadTime )- PFSintercept )/ PFSscale ,TRUE)
PFS Loglogistic	$S_t = \left[\frac{1}{1 + [(e^{-k}t)^{\lambda}]}\right]$	1/(1+(Exp(- PFSintercept )* ReadTime )^(1/ PFSscale ))

$\lambda$  – parametr skali funkcji przeżycia,  $k$  – parametr kształtu funkcji przeżycia

Dopasowanie parametrów kształtu funkcji przeżycia dla analizowanej populacji (na podstawie wyników analizy ITT przeprowadzonej w badaniu ZETA) oszacowano uwzględniając dodatkowo odsetek pacjentów ze zmianą biomarkera (podwojenie poziomu CTN/CEA w okresie <24 mies.) w analizowanej populacji, wyznaczając ten parametr według następującego wzoru:

$$\text{intercept} + \% \text{SympProg} \times \beta_{\text{SympProg}} + \% \text{BiomarkerChg} \times \beta_{\text{BiomarkerChg}}$$

gdzie odpowiednie współczynniki beta oszacowano w programie SAS (wyniki przedstawiono w modelu w zakładce „OS PFS”) (Tabela 3).

**Tabela 3. Wyniki badania ZETA wykorzystane do szacowania parametru kształtu funkcji przeżycia (*intercept*)**

	VAN	BSC
% pacjentów ze zmianą biomarkera ( <i>BiomarkerChg</i> )	25,0%	29,0%
% pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu ( <i>SympProg</i> )	100,0%	100,0%

Błąd standardowy dla parametru kształtu funkcji przeżycia oszacowano jako kowariancję trzech parametrów:

$$\sqrt{(I2CovInt + SP2CovSP + B2CovB) + 2I SP CovIntSP + 2I B CovIB + 2SP B CovSPB},$$

gdzie I = *Intercept*, B = *BiomarkerChg* oraz SP = *SympProg*.

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) na podstawie wyników badania ZETA. W ramach analizy testowano modele wykorzystywane w analizach przeżycia, w tym model Weibulla, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Wybór podstawowych modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych (*Akaike information criterion* – AIC oraz *Bayesian information criterion* - BIC), ocenę wizualną funkcji skumulowanego hazardu i krzywych przeżycia oraz zasadność kliniczną długookresowych projekcji przeżycia. Im niższa wartość AIC oraz BIC, tym lepsze dopasowanie krzywej do danych z badania. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu możliwości kontynuowania terapii wandetanibem u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby, zarówno z ramienia wandetanibu jak i braku aktywnego leczenia, w modelu wykorzystano wyniki skorygowane o wpływ efektu *crossover* z użyciem metody RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time*). W analizie podstawowej uwzględniono główną ocenę PFS przeprowadzoną w ramach badania ZETA przez niezależną komisję (ocena centralna; ITT).

Dodatkowo wizualnie porównano prognozowane rozkłady (*Weibull*, *log-normal* oraz *log-logistic*) z obserwowanymi krzywymi Kaplana-Meiera, a długoterminowe prognozy dotyczące PFS i OS zostały ocenione pod kątem wiarygodności klinicznej.

Niepewność oszacowania tych parametrów została przetestowana w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) z wykorzystaniem rozkładu Choleskiego.

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS), które zostały wykorzystane w modelu.

#### 4.3.2. Przeżycie całkowite (OS)

50,8% pacjentów włączonych do badania ZETA zmarło po okresie *follow-up* wynoszącym 419 tygodni (około 8 lat) (mediana okresu obserwacji). Zaobserwowano podobne odsetki zgonów w obu analizowanych grupach: wandetanib - 50,2% oraz brak aktywnego leczenia - 52,0%.

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ZETA ekstrapolowano wyniki badania dla przeżycia całkowitego poza okres obserwacji badania z wykorzystaniem programu statystycznego SAS PROC LIFEREG.

Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w ramieniu wandetanibu oraz w ramieniu BSC wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla OS obejmujące czas od momentu randomizacji do śmierci pacjenta lub ostatniego pomiaru. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów z populacji ITT, która otrzymała leczenie (*Safety population*), z datą odcięcia 7 września 2015 roku.

Należy zaznaczyć, że pacjentom uczestniczącym w badaniu ZETA w ramieniu placebo umożliwiono ze względów etycznych aktywne leczenie w fazie *open-label* wandetanibem po wystąpieniu progresji choroby. Zgodnie z metodologią analizy ITT wyniki tych pacjentów są analizowane zgodnie z grupą, do której zostali randomizowani, co powoduje niedoszacowanie wyników dla wandetanibu w zakresie przeżycia całkowitego.

W celu skorygowania wpływu przejścia pacjentów ze stosowania placebo na terapię wandetanibem w analizie ekonomicznej zastosowano metodę RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time*) (metoda ta jest także stosowana przez NICE w podobnych przypadkach). Mimo użycia tej metody nie udało się istotnie statystycznie wyeliminować zakłócenia wynikającego z możliwości stosowania wandetanibu przez pacjentów z grupy placebo po wystąpieniu u nich progresji choroby (efekt *crossover*), zatem wszystkie wyniki modelu obarczone są niepewnością co do wpływu tego efektu na uzyskiwane w ramach analizy wyniki (eliminacja efektu *crossover* wpłynęłaby na poprawę wyników analizy na korzyść wandetanibu – zmniejszenie wartości parametru ICUR).

Wszystkie testowane rozkłady dobrze pasowały do obserwowanej krzywej OS KM. Wartości parametrów, zarówno AIC, jak również BIC dla poszczególnych rodzajów modeli były bliskie sobie we wszystkich przypadkach (Tabela 4).

Zgodnie z kryteriami oceny AIC i BIC dopasowania krzywych do modelowania OS, w analizie podstawowej dla grupy wandetanibu wybrano dopasowanie zgodnie z rozkładem log-normal, natomiast dla grupy placebo dopasowanie zgodnie z rozkładem Weibulla. Wizualna obserwacja



PFS obejmowała tylko ten okres badania, natomiast w dalszym okresie obserwacji analizowano wyniki odnośnie przeżycia całkowitego.

Wszystkie testowane rozkłady dobrze pasowały do obserwowanej krzywej PFS KM. Wartości parametrów, zarówno AIC, jak również BIC dla poszczególnych rodzajów modeli były bliskie sobie we wszystkich przypadkach (Tabela 5).

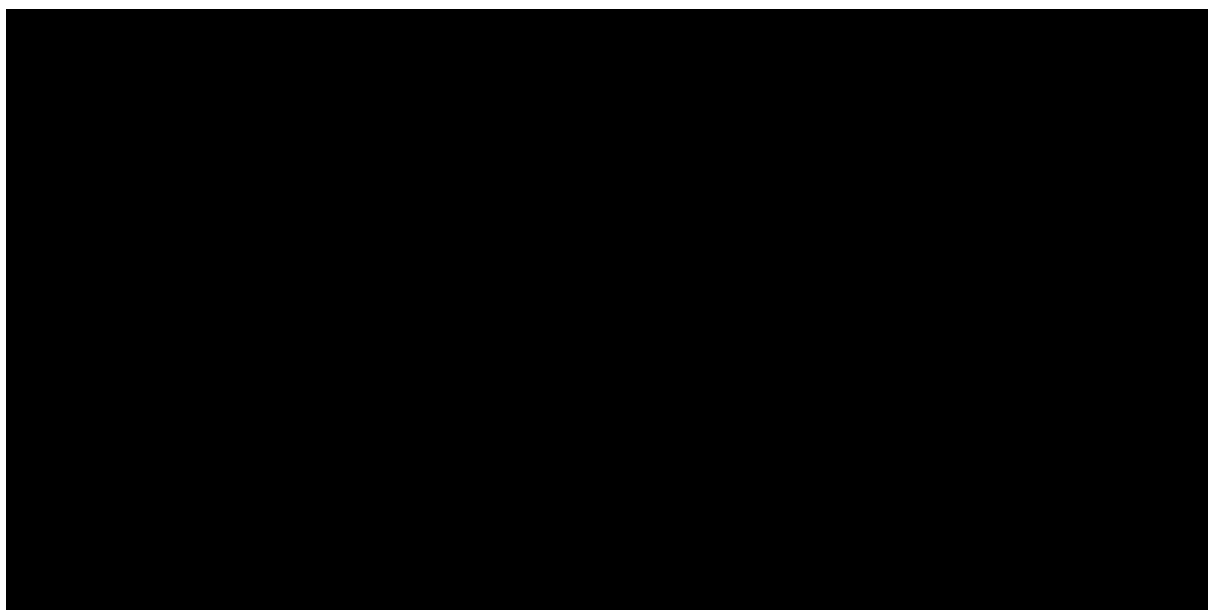
W przypadku modelowania PFS zastosowano rozkład Weibulla w celu zapewnienia spójności z analizą dla OS. Wizualna obserwacja krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla w porównaniu z krzywymi Kaplana-Meiera sugeruje, że jest to konserwatywne podejście w związku z tym, że prawdopodobnie nie doszacowuje ono skuteczności wandetanibu.

Oszacowane parametry skali i kształtu dla dopasowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ich dopasowania przedstawiono poniżej. Przedstawiono również krzywą Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

**Tabela 5. Parametry dopasowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)**

Model	Skala	Kształt	AIC	BIC	Log-likelihood	df	p-value	Other
1	1.2	1.5	120	130	-100	2	0.1	0.5
2	1.5	1.2	115	125	-95	2	0.2	0.6
3	1.8	1.0	110	120	-90	2	0.3	0.7
4	2.0	0.8	105	115	-85	2	0.4	0.8
5	2.5	0.5	100	110	-80	2	0.5	0.9
6	3.0	0.3	95	105	-75	2	0.6	1.0
7	3.5	0.2	90	100	-70	2	0.7	1.1
8	4.0	0.1	85	95	-65	2	0.8	1.2
9	4.5	0.05	80	90	-60	2	0.9	1.3

**Rysunek 3. Obserwowana i dopasowana krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)**



#### 4.4. Występowanie zdarzeń niepożądanych (AE)

Zdarzenie niepożądane to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie wandetanibu wiąże się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do braku aktywnego leczenia. W modelu uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia (3 lub 4 stopień). Ze względu na to, że również w grupie nieleczonej aktywnie zaobserwowano zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, w modelu uwzględniono także ich występowanie. Koszt leczenia AE wyznaczono jako sumę kosztów dla każdego AE, mnożąc koszt jednostkowy leczenia danego zdarzenia przez częstość jego występowania na podstawie wyników badania ZETA. To samo podejście zastosowano w odniesieniu do oszacowania utraty użyteczności (*disutility*) związanej z wystąpieniem AE. Zdarzenia niepożądane najczęściej występowały w początkowym etapie terapii w badaniu ZETA (przed końcem pierwszego roku terapii; ich wystąpienie jest wskazaniem do dostosowania dawkowania), dlatego koszty i użyteczności dotyczące wystąpienia AE zostały uwzględnione w pierwszym cyklu terapii, z tego też względu w ich przypadku nie stosowano dyskontowania.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania ZETA w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia.

Tabela 6. Założenia dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia (na podstawie badania ZETA)

Zdarzenie niepożądane	Wandetanib	BSC
Biegunka	10,8%	2,0%
Nadciśnienie	8,7%	0,0%
Wydłużenie odstępu QT	7,8%	1,0%
Zmęczenie	5,6%	1,0%
Zmniejszenie apetytu	3,9%	0,0%
Wysypka	3,5%	1,0%
Osłabienie	2,6%	1,0%
Duszność	1,3%	3,0%
Ból pleców	0,4%	3,0%
Omdlenie	0,0%	2,0%

## 4.5. Wpływ ocenianych stanów zdrowia na jakość życia

### 4.5.1. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te uwzględnione w modelu, wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych *The CEA Registry* oraz PubMed dla populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (rozdział 16.1.2). Nie odnaleziono innych publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia dla tej populacji niż te uwzględnione w modelu.

Tym samym podjęto decyzję o pozostaniu przy sposobie oszacowania użyteczności przyjętym w modelu centralnym.

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia bez progresji oraz po wystąpieniu progresji na podstawie wyników badania ZETA oraz badania Beusterien 2009, natomiast w rozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki tych badań dla poszczególnych stanów zdrowia.

Tabela 7. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia	Średnia (CI 95%)	Parametry rozkładu Beta		Źródło danych
		$\alpha$	$\beta$	
Brak progresji	0,84 (0,80; 0,88)	281,40	53,60	ZETA [24]
Po progresji	0,64 (0,60; 0,68)	368,00	207,00	ZETA [24] Beusterien 2009 [31]
Disutility dla AE	-0,11 (SE=0,02)	26,81	216,94	Beusterien 2009 [31]

### 4.5.2. Stan bez progresji choroby

Wartość użyteczności stanu zdrowia bez progresji choroby określono na podstawie wyników z kwestionariusza FACT-G stosowanego w badaniu ZETA. Nie zidentyfikowano publikacji raportującej dokładne wyniki badania ZETA w zakresie oceny jakości życia przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-G. W raporcie NICE przedstawiono informację dotyczącą oceny jakości życia w badaniu ZETA przy pomocy skali FACT-G. Wskazano, że wyniki ogólne w skali FACT-G były zbliżone w grupie wandetanibu oraz grupie placebo. Nie przedstawiono jednak danych liczbowych i szczegółowych wyników w odniesieniu do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Analiza została wykonana w zależności od stanu zdrowia a nie od stosowanej interwencji. Wartość z kwestionariusza FACT-G wymagała zmapowania do wartości użyteczności równoważnej dla użyteczności wyznaczonej metodą handlowania czasem (TTO). W modelu wykorzystano algorytm z publikacji Dobrez 2007 [37].

**Tabela 8. Wynik kwestionariusza FACT-G z badania ZETA i oszacowana wartość użyteczności za pomocą algorytmu Dobrez 2007 dla stanu przed progresją choroby**

Stan zdrowia	Wynik w skali FACT-G średnia (SE)	Wartość użyteczności średnia (SE)
Stan przed progresją choroby (stabilna choroba) N=270	q1= 2,38 (0,064)	0,84 (0,006)
	q2= 2,97 (0,060)	
	q3= 2,43 (0,064)	
	q4= 2,63 (0,060)	

#### 4.5.3. Stan po progresji choroby

Pacjenci po wystąpieniu progresji choroby pozostają w tym stanie do wystąpienia zgonu. W modelu dla tego stanu zdrowia przypisana jest jedna wartość użyteczności. W rzeczywistości wartość użyteczności zmniejsza się wraz z progresją choroby i jest najniższa w okresie poprzedzającym zgon pacjenta.

W badaniu ZETA ocena jakości życia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza FACT-G krótko po wystąpieniu progresji choroby, a wyniki dla chorych po progresji były dostępne tylko dla 27% pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz również przed wystąpieniem progresji. Biorąc pod uwagę powyższe ocenia się, że wyniki z badania ZETA dla wyznaczenia użyteczności stanu zdrowia po progresji nie są wiarygodne. Nie reprezentują średniej użyteczności pacjentów w stanie po progresji oraz prowadzą do niedoszacowania utraty użyteczności stanu zdrowia w perspektywie życia pacjenta. Ze względu na brak opublikowanych danych dotyczących użyteczności dla tej populacji chorych autorzy modelu podjęli decyzję o wykorzystaniu danych o relacji stanu przed progresją i po progresji w badaniu użyteczności dla innego nowotworu niż rak rdzeniasty tarczycy.

W modelu wykorzystano badanie Beusterien 2009 [31] przeprowadzone w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W badaniu tym wartości użyteczności wyznaczono metodą bezpośrednią (handlowania czasem, TTO) dla stanu bez progresji oraz po progresji. Choć badanie dotyczyło czerniaka złośliwego, opisane wartości użyteczności dla różnych stadiów choroby nowotworowej wydają się być uniwersalne.

**Tabela 9. Wartości użyteczności dla stanu bez progresji i stanu po progresji na podstawie badania Beusterien 2009**

Publikacja	Wskazanie	Kraj	Dane surowe z publikacji Beusterien 2009		Wartość skorygowana #	
			Stan przed progresją	Stan po progresji	Stan przed progresją	Stan po progresji
Beusterien 2009 [31]	Zaawansowany czerniak złośliwy	Wielka Brytania	0,77	0,59	<b>0,84</b>	<b>0,64</b>

# - Wartość stanu po progresji oszacowana na podstawie stosunku przed progresją/po progresji w publikacji oraz wartości przed progresją z badania ZETA



#### 4.5.4. Zmniejszenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Wartości dotyczące obniżenia poziomu użyteczności związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie publikacji Beusterien 2009 [31], która została wykorzystana również w oszacowaniach dotyczących wartości użyteczności dla stanu zdrowia po wystąpieniu progresji choroby.

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia na podstawie publikacji Beusterien 2009. W modelu ekonomicznym czas trwania obniżenia użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego określono na 1 miesiąc.

Tabela 10. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego na podstawie Beusterien 2009

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności ( <i>disutility</i> )
Biegunka	-0,11
Nadciśnienie	-0,11
Wydłużenie odstępu QT	-0,11
Zmęczenie	-0,11
Zmniejszenie apetytu	-0,11
Wysypka	-0,11
Oslabienie	-0,11
Duszność	-0,11
Ból pleców	-0,11
Omdlenie	-0,11

#### 4.5.5. Warianty analizy

Nie odnaleziono odpowiednich badań oceniających użyteczność badanych stanów zdrowia dla populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. W ramach analizy wariantów wykorzystano badanie odnalezione w ramach poszerzonej strategii wyszukiwania w szerszej populacji - pacjentów z rakiem tarczycy (badanie Fordham 2015 [30]).

W badaniu tym oceniano wartość użyteczności metodą bezpośrednią (handlowania czasem, TTO) w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny (*radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*). Oszacowano na tej podstawie wartości użyteczności dla siedmiu stanów zdrowia (wyniki uzyskane na podstawie wywiadu przeprowadzonych w grupie 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii) (Tabela 11).

Tabela 11. Wartości użyteczności (*utility*) w badaniu Fordham 2015

Stany zdrowia	Średnia (CI 95%)
Stabilizacja choroby/brak odpowiedzi	0,80 (0,77; 0,84)
Odpowiedź na leczenie	0,86 (0,83; 0,89)

Stany zdrowia	Średnia (CI 95%)
Progresja choroby	<b>0,50 (0,45; 0,56)</b>
Biegunka	0,42 (0,36; 0,48)
Zmęczenie	0,72 (0,67; 0,77)
Reakcja skórna ręka stopa	0,52 (0,46; 0,58)
Łysienie	0,75 (0,71; 0,79)

Dla stanów przed progresją choroby oraz po progresji choroby wykorzystano wyniki badania Fordham 2015 (wariant 1) lub wyniki badania ZETA oraz Fordham 2015 (wariant 2), natomiast w odniesieniu do *disutility* związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie odnaleziono innych doniesień naukowych, które byłyby bardziej dopasowane do analizowanych w modelu zdarzeń niepożądanych i mogłyby być wykorzystane w analizie, z tego względu pozostawiono wyniki badania Beusterien 2009, które były również wykorzystane w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy.

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie w ramach analizy wariantów. (Tabela 12)

**Tabela 12. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu w ramach analizy wariantów – wariant 1**

Stan zdrowia	Średnia (CI 95%)	Parametry rozkładu Beta		Źródło danych
		$\alpha$	$\beta$	
Brak progresji	0,80 (0,76; 0,84)	319,20	79,80	Fordham 2015 [30]
Po progresji	0,50 (0,46; 0,54)	312,00	312,00	
<i>Disutility</i> dla AE	-0,11 (SE=0,02)	26,81	216,94	Beusterien 2009 [31]

**Tabela 13. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu w ramach analizy wariantów – wariant 2**

Stan zdrowia	Średnia (CI 95%)	Parametry rozkładu Beta		Źródło danych
		$\alpha$	$\beta$	
Brak progresji	0,84 (0,80; 0,88)	281,40	53,60	ZETA [24]
Po progresji	0,53 (0,49; 0,57)	329,53	292,22	ZETA [24] Fordham 2015 [30]
<i>Disutility</i> dla AE	-0,11 (SE=0,02)	26,81	216,94	Beusterien 2009 [31]

Dodatkowo w celu walidacji przyjętych w analizie założeń przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej, na podstawie którego odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystywanych w aplikacjach refundacyjnych dotyczących raków tarczycy w Wielkiej Brytanii: 3 rekomendacje dla Szkocji (SMC), 2 rekomendacje dla Walii (AWMSG) oraz 1 raport HTA dla Angli (proces wydania tej rekomendacji NICE jest w toku; przewidywana data jej publikacji to 28 marzec 2018 r.).

Analiza tych dokumentów wskazuje na podobne wartości użyteczności wykorzystywane w ramach aplikacji refundacyjnych w przypadku różnych rodzajów raka tarczycy do tych użytych w niniejszej analizie (Tabela 14).

Tabela 14. Wartości użyteczności zastosowane w ramach aplikacji o refundację dla raków tarczycy w Wielkiej Brytanii

Agencja	Lek	Wskazanie	Stany zdrowia i użyte wartości
SMC	Lenvatinib [32]	Dorośli pacjenci z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym (rak brodawkowy/pęcherzykowy/ z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym	Na podstawie Fordham 2015 [30] Brak progresji/stabilizacja choroby: 0,80 Po progresji: 0,50
SMC	Sorafenib [33]	Pacjenci z progresywnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym	Na podstawie badania DECISION [34] Brak progresji (sorafenib/BSC): 0,72 / 0,80 Po progresji (obie grupy): 0,64
SMC	Kabozantynib [35]	Dorośli pacjenci z progresywnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT	Na podstawie badania dotyczącego raka tarczycy (nie wskazano szczegółowych danych dotyczących populacji) Brak progresji: 0,796 Po progresji: 0,624
AWMS G	Wandetanib [39]	Pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT	Na podstawie badania ZETA [24], zmapowano wyniki FACT-G do wartości TTO, nie przedstawiono jednak wartości przyjętych dla stanu braku progresji oraz po wystąpieniu progresji. <i>Disutility</i> na podstawie Beusterien 2009 [31]: -0,11 oraz -0,13
AWMS G	Kabozantynib [36]	Dorośli pacjenci z progresywnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT	W scenariuszu bazowym wykorzystano wyniki dwóch badań dla raka tarczycy, jednakże dotyczyły one populacji z łagodniejszą formą choroby niż populacja pacjentów z agresywnym RRT (nie podano źródła oraz wartości wykorzystanych w analizie). Również w odniesieniu do <i>disutility</i> dla zdarzeń niepożądanych wykorzystano dane z publikacji, jednak nie podano dokładnych informacji dotyczących źródła tych danych.
NICE	Wandetanib i kabozantynib [40]	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT (proces wydawania rekomendacji w toku)	Na podstawie Fordham 2015 [30] Brak progresji: 0,80 Po progresji: 0,50 <i>Disutility</i> na podstawie Beusterien 2009 [31]: -0,11

#### 4.6. Dane kosztowe

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- zidentyfikowano rodzaj zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- oceniono częstotliwość stosowania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie danych epidemiologicznych, wyników badań klinicznych oraz danych NFZ i MZ,
- przypisano zużywany zasobom/poszczególnym rodzajom świadczeń koszt ze wskazanej perspektywy na podstawie danych NFZ i MZ.

W analizie wzięto pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależy od wyboru określonej opcji

terapeutycznej (wandetanib, kabozantynib lub brak aktywnego leczenia) - koszty, które bezpośrednio wpływają na wysokość kosztu inkrementalnego pomiędzy analizowanymi strategiami.

W ramach analizy zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotne z perspektywy płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Koszty bezpośrednio niemedyce oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych, jak również szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach całkowitych opieki nad pacjentem i przedstawionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (osobny plik: „Caprelsa\_Koszty do AE i BIA\_PracowniaHTA\_20180313”).

Do kategorii kosztowych zaliczono:

- koszt inhibitorów kinazy tyrozynowej (koszt produktu leczniczego Caprelsa® / Cometriq®),
- pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego,
- koszt obserwacji w przypadku braku aktywnego leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt leczenia objawowego,
- koszt leczenia paliatywnego.

W obliczeniach, zgodnie z §2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [2], wykorzystano aktualne dane dotyczące cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii medycznych. W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym. Oceniane w niniejszej analizie koszty ponoszone są głównie przez płatnika publicznego (NFZ). Z perspektywy świadczeniobiorcy w analizie uwzględniono jedynie koszt współfinansowania farmakoterapii leczenia objawowego. Pozostałe koszty (koszt inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz kwalifikacji, monitorowania i leczenia w ramach programu lekowego lub obserwacji w przypadku braku aktywnego leczenia, a także koszt leczenia zdarzeń niepożądanych i leczenia paliatywnego oraz częściowa refundacja kosztów farmakoterapii w leczeniu objawowym) w polskim systemie ochrony zdrowia ponoszone są przez płatnika publicznego.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz dane MZ. Szczegółowe informacje odnośnie do źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.6.2. Koszt kabozantynibu

Koszt kabozantynibu (produkt leczniczy Cometriq®) został ustalony na podstawie danych przedstawionych i wykorzystanych w analizach ekonomicznych NICE oraz SMC (analizy ekonomiczne opisane w rozdziale 16.2). Stosunek kosztów analizowanych produktów (koszt kabozantynibu względem kosztu wandetanibu) za dawkę DDD w Anglii oraz Szkocji wynosi 102,86%. Cena kabozantynibu została ustalona uwzględniając te dane, a także biorąc pod uwagę wnioskowaną cenę produktu leczniczego Caprelsa®.

**Tabela 18. Porównanie cen produktów leczniczych Caprelsa® oraz Cometriq® na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych**

Kraj	Produkt leczniczy	Liczba tabl. / opak.	Cena		Cena Cometriq / cena Caprelsa
			/ opakowanie	/ DDD	
Wielka Brytania (dane NICE)	Caprelsa 300mg	30	5 000,00	166,67	102,86%
	Cometriq 140mg	28	4 800,00	171,43	
Szkocja (dane SMC)	Caprelsa 300mg	30	5 000,00	166,67	102,86%
	Cometriq 140mg	28	4 800,00	171,43	

W niniejszej analizie przyjęto cenę zbytu netto za 1 mg kabozantynibu na poziomie ██████████ zł.

**Tabela 19. Cena produktu leczniczego Cometriq® przyjęta w analizie**

Produkt leczniczy	Liczba tabletek w opakowaniu	mg / opak.	Cena zbytu netto		Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena brutto [zł/opak.]	Limit finansowania [zł/opak.]
			[zł/mg]	[zł/opak.]			
Cometriq 140mg	28	3 920	████████	████████	████████	████████	████████

#### 4.6.3. Koszt programu lekowego

Udział pacjenta w programie lekowym „Leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)” generuje, oprócz kosztu samego leku, następujące koszty:

- koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego,
- koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz
- koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z realizacją programu (koszt wydania leku).

Zgodnie z zapisami ChPL dla produktu leczniczego Caprelsa®, leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy oraz w prowadzeniu terapii z zastosowaniem leków przeciwnowotworowych, a także doświadczony w interpretacji elektrokardiogramu (zapisu EKG). Dozwolone jest wyłącznie przepisanie ilości leku wystarczającej na jeden cykl leczenia. W celu zapewnienia pacjentowi kolejnej porcji leku konieczne jest wystawienie nowej recepty. Przystosowywany do warunków polskich model wyróżnia koszt kwalifikacji do programu lekowego, a także koszt monitorowania terapii w pierwszym roku oraz w latach kolejnych, natomiast nie wyróżnia kosztu wizyt ambulatoryjnych związanych z koniecznością przepisania kolejnych dawek leku. Dlatego koszty dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, podczas których przepisywany jest lek, zostały dodane do kosztów monitorowania leczenia.

Aktualnie nie jest znana wycena kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego. Przy oszacowaniu kosztów programu lekowego wykorzystano:







**Tabela 23. Koszt wybranych świadczeń zdrowotnych w ramach AOS [13, 22]**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Uwagi	Koszt produktu [zł]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS	68,79
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS Nie dopuszcza się łącznego rozliczania procedury 89.383 z procedurami: 89.386, 89.387	128,05
W15	5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	47	Dla każdej zrealizowanej procedury konieczne spełnienie warunków realizacji świadczenia określonych w Rozporządzeniu AOS	49,74
I	I				
I	I				

**Tabela 24. Koszt wykonania złożonego badania genetyczne w chorobach nowotworowych [14]**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt produktu [zł]
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 297,92	1 297,92

Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Caprelsa® dozwolone jest wyłącznie przepisanie ilości leku wystarczającej na jeden cykl leczenia. W celu zapewnienia pacjentowi kolejnej porcji leku konieczne jest wystawienie nowej recepty. Przepisanie kolejnej dawki leku, wymaga zatem comiesięcznej wizyty ambulatoryjnej. W analizie przyjęto, że pacjentom będzie wydawany lek w trakcie wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii (każdego roku terapii odpowiednio w 3, 6, 9 oraz 12 miesiącu) oraz dodatkowo (8 razy w roku) w trakcie wizyt związanych z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (5.08.07.0000004).

Uwzględniając powyżej opisane założenia, roczny koszt programu lekowego (nie uwzględniając kosztu substancji czynnej) został oszacowany na poziomie 3 577,81 zł (Tabela 25).

**Tabela 25. Koszty w proponowanym programie lekowym**

Kategoria	Opis	Przypisane nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt [zł]

Kategoria	Opis	Przypisane nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt [zł]
<b>Koszt roczny monitorowania#</b>			<b>3 577,81</b>
<b>Koszt miesięczny monitorowania#</b>			<b>298,15</b>

AŚDK - ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne

# - ze względu na specyfikę przystosowywanego modelu koszt monitorowania leczenia uwzględnia koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku

#### 4.6.4. Koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej aktywnie

Nie odnaleziono danych dotyczących częstości oraz zakresu monitorowania i oceny zaawansowania choroby u pacjentów z RRT w ramach aktualnej praktyki (brak aktywnego leczenia). W analizie przyjęto, że pacjenci nieleczeni aktywnie (grupa BSC) monitorowani są podobnie jak pacjenci leczenia wandetanibem. W ramach obserwacji i oceny zaawansowania choroby wykonywane są podobne badania do tych zaproponowanych w ramach programu lekowego wykonywanych w ramach monitorowania terapii co 3 miesiące (4 wizyty kontrolne w ciągu roku) (podobnie jak schemat monitorowania leczenia przyjęty dla drugiego i kolejnych lat terapii wandetanibem). Z tego względu roczny koszt obserwacji pacjenta w grupie nieleczzonej wandetanibem będzie wynosił 2 712,53 zł.

#### 4.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia. Częstość tych zdarzeń oparto na wynikach badania ZETA. W niniejszej analizie założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane co najmniej 3 stopnia wymagają hospitalizacji. Nie odnaleziono danych dotyczących sposobu postępowania klinicznego i schematu leczenia u chorych z RRT, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu ZETA nie podano bardziej szczegółowych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia, stąd nie wiadomo, jaka część tych zdarzeń to zdarzenia 3 stopnia, a jaka część to zdarzenia 4 stopnia. Zgodnie z Powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych - wersja zaakceptowana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (Zarządzenie nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii – załącznik 5) dla

analizowanych zdarzeń niepożądanych w przypadku zdarzenia 3 stopnia wymagana jest hospitalizacja lub zastosowanie bardziej intensywnej terapii albo jest to stan utrudniający czynności dnia codziennego, przy którym zalecane jest podanie dodatkowych leków, często w formie dożylniej, natomiast 4 stopień to zawsze stan zagrażający życiu. Przyjęte założenie dotyczące konieczności hospitalizacji każdego zdarzenia niepożądanego co najmniej 3 stopnia jest założeniem konserwatywnym, niemniej ocenia się, że szacowane koszty leczenia tych zdarzeń przy przyjęciu innych założeń (tylko część osób hospitalizowana, natomiast pozostałe osoby leczone w ramach AOS lub POZ) nie zmieniłyby się istotnie.

Przyjęto, że koszt leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych jest równy średniej wartości kosztu hospitalizacji rozliczonej w ramach odpowiedniej JGP w 2016 roku (na stronach NFZ nie opublikowano do tej pory danych dotyczących 2017 roku) [23].

**Tabela 26. Średnie koszty hospitalizacji w grupach JGP przypisanych do poszczególnych zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Kod produktu jednostkowego	Nazwa produktu	Średni koszt w ramach JGP [zł]
Biegunka	K26	5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 471,34
Nadciśnienie	E88	5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 395,79
Wydłużenie odstępu QT #	E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	1 307,90
	E62	5.51.01.0005062	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	
Zmęczenie	A87A	5.51.01.0001088	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	1 592,48
Zmniejszenie apetytu	K27A	5.51.01.0010025	Zaburzenia odżywienia > 17 r.ż.	2 534,04
Wysypka	S33	5.51.01.0016033	Choroby alergiczne > 17 r.ż.	761,53
Oslabienie	A87	5.51.01.0001088	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	1 592,48
Duszność #	D37E	5.51.01.0004061	Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	1 972,61
	D37F	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	
Ból pleców #	H56C	5.51.01.0008057	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	1 089,73
	H56D	5.51.01.0008058	Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	
Omdlenie	E71	5.51.01.0005071	Omdlenie i zapaść	1 271,44

# - średnia arytmetyczna dla świadczeń z dwóch grup JGP

**Tabela 27. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęty w modelu**

Zdarzenie niepożądane	Średnia wartość w ramach JGP [zł]	Zdarzenie niepożądane	
		VAN	BSC
Biegunka	1 471,34	10,8%	2,0%
Nadciśnienie	1 395,79	8,7%	0,0%
Wydłużenie odstępu QT #	1 307,90	7,8%	1,0%
Zmęczenie	1 592,48	5,6%	1,0%
Zmniejszenie apetytu	2 534,04	3,9%	0,0%
Wysypka	761,53	3,5%	1,0%
Oslabienie	1 592,48	2,6%	1,0%
Duszność #	1 972,61	1,3%	3,0%

Zdarzenie niepożądane	Średnia wartość w ramach JGP [zł]	Zdarzenie niepożądane	
		VAN	BSC
Ból pleców #	1 089,73	0,4%	3,0%
Omdlenie	1 271,44	0,0%	2,0%
<b>Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]</b>		<b>668,42</b>	<b>201,28</b>

# - średnia arytmetyczna dla świadczeń z dwóch grup JGP

#### 4.6.6. Koszt leczenia objawowego

Zgodnie z zaleceniami klinicznymi PTOK 2013 nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii (CTH) w rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym 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 rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych — zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. Wyniki badania III fazy z zastosowaniem sorafenibu wskazują na jego skuteczność w terapii opornych na leczenie jodem <sup>131</sup>I zróżnicowanych raków tarczycy, jednak lek nie jest jeszcze zarejestrowany w tym wskazaniu. Natomiast wskazania do leczenia <sup>131</sup>I istnieją tylko u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (nie ma wskazań w raku anaplastycznym i rdzeniastym). Analogi somatostatyny nie są skuteczne w stabilizacji wzrostu raka rdzeniastego. Terapia izotopowa z zastosowaniem różnych radiofarmaceutyków wybiórczo gromadzących się w komórkach raka rdzeniastego ma na ogół charakter paliatywny [25].

Świadczenia, jakie zakwalifikować można jako leczenie BSC w przypadku raka rdzeniastego tarczycy, nie są precyzyjnie określone. Nie odnaleziono danych polskich dotyczących terapii, jakie są stosowane u chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy w ocenianym stopniu zaawansowania, którzy są nieleczeni aktywnie. W badaniu ZETA także nie przedstawiono danych dotyczących leczenia objawowego, które było stosowane u pacjentów równolegle z leczeniem wandetanibem lub placebo. Dane takie zaprezentowano w badaniu EXAM (dane przedstawiono w raporcie HTA dla leku Cometriq®, który był oceniany przez AOTMiT w 2015 roku). W pracy tej wskazano, że pacjenci, oprócz kabozantynibu lub placebo, stosowali również leczenie przeciwbólowe, farmakoterapię przerzutów do kości, leczenie przeciwbiegunkowe, terapię hormonalną L-tyroksyną, leczenie przeciwwymiotne oraz leczenie nadciśnienia. W ramach niniejszej analizy założono, że częstość leczenia objawowego jest taka, jaką raportowano w grupie placebo badania EXAM. W rozdziałach 4.6.6.1 - 4.6.6.6 przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące oszacowania kosztów poszczególnych rodzajów leczenia objawowego, natomiast w rozdziale 4.6.6.7 przedstawiono zestawienie dla wszystkich kategorii.

#### 4.6.6.1. Leczenie przeciwbólowe

Jednym z podstawowych elementów terapii objawowej jest leczenie przeciwbólowe z zastosowaniem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz opioidów.

W badaniu EXAM wskazano, że 36,7% pacjentów w grupie placebo przyjmowało opiaty w leczeniu przeciwbólowym. Zgodnie z drabiną analgetyczną Światowej Organizacji Zdrowia leczenie przeciwbólowe rozpoczyna się od stosowania NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne). W przypadku braku opanowania bólu nowotworowego można dołączyć do NLPZ słabszy opioid. Gdy takie połączenie leków nie jest wystarczające do uśmierzania bólu można zastosować NLPZ w połączeniu z silnym opioidem [29]. Z tego względu w niniejszej analizie założono, że wszyscy pacjenci stosują dodatkowo NLPZ.

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują NLPZ, natomiast opioidy stosuje 36,7% pacjentów. Leki stosowane są w dawkach zgodnych z wartością DDD ustaloną przez WHO. Koszt jednodniowej terapii NLPZ oraz lekami opioidowymi z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy oszacowano na podstawie kosztów leków zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [4] ważonych wielkością sprzedaży dawek DDD obliczonej na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży poszczególnych leków [7].

Przyjęto, że pacjenci stosujący NLPZ, przyjmują jeden z leków z grupy limitowej 141 (grupa 141.1 - Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne lub grupa 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego), wykluczając możliwość stosowania wybranych leków z tej grupy ze względu na inne wskazania do stosowania - meloksykam (stosowany w krótkotrwałym leczeniu objawowym zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, długotrwałym leczeniu objawowego reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz krótkotrwałym leczeniu objawowym zaostrzeń reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), nabumeton (stosowany w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów) oraz nimesulid (leczenie drugiego rzutu ostrego bólu oraz pierwotnego bolesnego miesiączkowania) (Tabela 28).

W przypadku opioidów uwzględniono wszystkie leki opioidowe refundowane we wskazaniu nowotwory złośliwe (grupy limitowe: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, 150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon, 150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe – dihydrokodeina, 150.3, Opioidowe leki przeciwbólowe – metadon, 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach, 152.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego, 152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego, 152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania

podjęzykowego, 152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego, 153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego, 153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, 153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne, 153.5, Opioidowe leki przeciwbólowe - tapentadol) (Tabela 29).

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania kosztu leczenia przeciwbólowego przedstawiono w pliku excel.

**Tabela 28. Koszt terapii NLPZ**

Substancja czynna	Formuła	Liczba sprzedanych DDD [7]	Udział w refundacji NLPZ (I-XI 2017r.)	Koszt dawki dobowej [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent
Diclofenacum	tabl.	71 779 315	46,0%	0,50	0,83
Ibuprofenum	tabl.	6 798 961	4,4%	0,51	0,99
Ketoprofenum	tabl.	15 567 246	10,0%	0,51	0,94
	czopki	136 496	0,1%	1,38	2,32
Naproxenum	tabl.	61 582 697	39,5%	0,51	0,94
	czopki	74 895	0,0%	1,38	2,12
<b>Średni <u>dzienny</u> koszt leczenia NLPZ ważony udziałem w refundacji</b>				<b>0,51</b>	<b>0,89</b>
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia NLPZ ważony udziałem w refundacji</b>				<b>185,49</b>	<b>325,81</b>

**Tabela 29. Koszt terapii opioidami**

Substancja czynna	Formuła	Liczba sprzedanych DDD [7]	Udział w refundacji opioidów (I-XI 2017r.)	Koszt dawki dobowej [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent
Buprenorphinum	tabl.	360,953	0.5%	4.90	4.90
	td.	8,072,568	11.7%	3.21	4.01
Dihydrocodeinum	tabl.	295,764	0.4%	2.35	2.38
Fentanylum	td.	972,348	1.4%	5.28	5.72
	tabl.	235,687	0.3%	48.23	48.27
	aer.	481,240	0.7%	67.67	68.09
Methadonum	syr.	60,927	0.1%	6.28	7.08
Morphinum	tabl.	1,916,342	2.8%	3.88	3.88
Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum	tabl.	534,911	0.8%	11.43	11.43
Oxycodonum	tabl.	2,398,891	3.5%	5.17	5.19
Tapentadolum	tabl.	74,631	0.1%	10.85	11.74
Tramadolum	tabl.	12,623,777	18.3%	1.85	1.86
	krople	5,122,519	7.4%	2.40	2.43
	czop.	39,710	0.1%	4.53	4.53

Substancja czynna	Formuła	Liczba sprzedanych DDD [7]	Udział w refundacji opioidów (I-XI 2017r.)	Koszt dawki dobowej [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent
Tramadolium + Paracetamolium	tabl.	35,625,408	51.8%	1.87	1.99
<b>Średni <u>dzienny</u> koszt leczenia opioidami</b> ważony udziałem w refundacji				<b>3,01</b>	<b>3,18</b>
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia opioidami</b> ważony udziałem w refundacji				<b>1 098,08</b>	<b>1 162,04</b>

Uwzględniając powyższe założenia szacowany średni roczny koszt leczenia przeciwbólowego wynosi 588,48 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 752,28 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszt leczenia przeciwbólowego przyjęty w analizie

Terapia	Odsetek leczonych	Koszt dawki dobowej [zł]	
		NFZ	NFZ + pacjent
Opioidy	36,7%	3,01	3,18
NLPZ	100,0%	0,51	0,89
<b>Średni <u>dzienny</u> koszt leczenia przeciwbólowego</b> ważony odsetkiem leczonych		<b>1,61</b>	<b>2,06</b>
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia przeciwbólowego</b> ważony odsetkiem leczonych		<b>588,48</b>	<b>752,28</b>

#### 4.6.6.2. Koszt leczenia przerzutów do kości

Leczenie przerzutów do kości wymaga stosowania przez pacjentów kwasu zoledronowego lub kwasu pamidronowego. Koszt leczenia przerzutów do kości oszacowano, biorąc pod uwagę wielkość DDD wyznaczoną przez WHO oraz udziały w refundacji poszczególnych produktów leczniczych (na podstawie wielkości DDD).

Roczny koszt leczenia przerzutów do kości u jednego pacjenta wymagającego tego leczenia oszacowano na poziomie 1 996,41 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 2 046,93 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 31. Koszt leczenia przerzutów do kości

Substancja czynna	Liczba sprzedanych DDD [7]	Udział w refundacji (I-XI 2017r.)	Koszt / cykl [zł]	
			NFZ	NFZ + pacjent
Kwas zoledronowy	67 849	72,0%	115,07	119,31
Kwas pamidronowy	26 350	28,0%	250,83	253,75
<b>Średni koszt leczenia przerzutów do kości / <u>cykl</u></b> ważony udziałem w refundacji			<b>153,04</b>	<b>156,92</b>
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia przerzutów do kości</b> ważony udziałem w refundacji			<b>1 996,41</b>	<b>2 046,93</b>



### 4.6.6.3. Leczenie przeciwbiegunkowe

Jednym z objawów charakterystycznych w przypadku RRT może być uporczywa biegunka, wynikająca z nadmiernego wydzielania kalcytoniny i innych substancji biologicznie czynnych. Zastosowanie loperamidu jest podstawową opcją leczenia objawowego w przypadku występowania biegunki. Zgodnie z ChPL loperamid stosuje się w dawce 2-12 mg dziennie w sposób ciągły. W ramach niniejszej analizy za średnią dawkę loperamidu uznano wartość DDD wyznaczoną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), tj. 10 mg. Roczny koszt leczenia przeciwbiegunkowego z zastosowaniem loperamidu oszacowano na poziomie 460,22 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 690,32 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 32. Koszt leczenia przeciwbiegunkowego

Substancja czynna	Koszt dawki dobowej [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Loperamid	1,26	1,89
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia przeciwbiegunkowego</b>	<b>460,22</b>	<b>690,32</b>

### 4.6.6.4. Leczenie uzupełniające lewotyroksyną

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (PTOK 2013) pacjenci z RRT wymagają leczenia hormonalnego lewotyroksyną. Celem stosowania lewotyroksyny u chorych na raka tarczycy jest uzupełnienie niedoborów hormonalnych (terapia substytucyjna) lub zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. W badaniu EXAM większość chorych stosowała leczenie hormonalne. W analizie przyjęto dzienną dawkę leku na poziomie 150 µg (DDD według WHO). Roczny koszt leczenia uzupełniającego z zastosowaniem lewotyroksyny oszacowano na poziomie 81,14 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 142,99 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Tabela 33. Koszt leczenia uzupełniającego lewotyroksyną

Substancja czynna	Koszt dawki dobowej [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Lewotyroksyna	0,22	0,39
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia uzupełniającego lewotyroksyną</b>	<b>81,14</b>	<b>142,99</b>

### 4.6.6.5. Leczenie przeciwwymiotne

Wybór leku przeciwwymiotnego zależy od ustalonej lub prawdopodobnej przyczyny nudności i wymiotów. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ [4] występują 3 grupy limitowe obejmujące leki przeciwwymiotne: grupa 8.0, Leki przeciwwymiotne - inne – aprepitant (stosowane w leczeniu wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną

chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka), grupa 7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego (leki stosowane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom i w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią oraz radioterapią nowotworów lub okresem pooperacyjnym) oraz grupa 206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna - postaci do podawania doustnego (refundowane m.in. u pacjentów z nowotworami złośliwymi). Uwzględniając powyżej opisane wskazania do stosowania, w analizie uwzględniono tylko leki z grupy limitowej 206.2.

Koszt leczenia przeciwwymiotnego oszacowano, biorąc pod uwagę wielkość DDD wyznaczoną przez WHO oraz udziały w refundacji poszczególnych produktów leczniczych (na podstawie wielkości DDD). Roczny koszt leczenia przeciwwymiotnego z zastosowaniem tietyloperazyny oszacowano na poziomie 440,57 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 507,89 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

**Tabela 34. Koszt leczenia przeciwwymiotnego**

Substancja czynna	Koszt dawki dobowej [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Thiethylperazinum	1,21	1,39
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia przeciwwymiotnego</b>	<b>440,57</b>	<b>507,89</b>

#### 4.6.6.6. Leczenie nadciśnienia

Terapia hipotensyjna powinna być dobierana według ogólnych wytycznych i dostosowana do szczególnych wskazań i przeciwwskazań u danego pacjenta. W badaniach udowodniono przydatność wszystkich pięciu głównych grup leków hipotensyjnych (antagoniści wapnia, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptor angiotensyny, diuretyki) w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami angiogenezy. Najczęściej podkreśla się preferencję dla inhibitorów konwertazy angiotensyny. W przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej, nie powinno się stosować niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. Nie powinno się też stosować nifedipiny, ponieważ zwiększa stężenie VEGF we krwi, co może zaburzać efekt antyangiogeny terapii [20].

W niniejszej analizie przyjęto, że leczenie nadciśnienia wymaga stosowania przez pacjentów jednego z produktów leczniczych z grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone; w analizie nieuwzględniono leków ze wskazaniem do stosowania w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia. Koszt leczenia nadciśnienia oszacowano, biorąc pod uwagę wielkość DDD wyznaczoną przez WHO oraz koszt leczenia nadciśnienia z zastosowaniem: cilazaprylu, cilazaprylu + hydrochlorotiazynu, enalaprylu, lizynoprylu, hydrochlorotiazynu + lizynoprylu, perindoprylu, ramiprylu oraz hydrochlorotiazynu + ramiprylu. Roczny koszt leczenia nadciśnienia

oszacowano na poziomie 66,78 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 124,03 zł z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

**Tabela 35. Koszt leczenia nadciśnienia**

Substancja czynna	Liczba sprzedanych DDD [7]	Udział w refundacji (I-XI 2017r.)	Koszt dawki dobowej [zł]	
			NFZ	NFZ + pacjent
cilazaprylu	12 684 646	0,7%	0,19	0,62
cilazaprylu + hydrochlorotiazynu	58 632	0,0%	0,19	0,52
enalaprylu	100 668 109	5,8%	0,19	0,30
lizynoprylu	31 115 392	1,8%	0,19	0,50
hydrochlorotiazynu + lizynoprylu	64 896 338	3,7%	0,08	0,21
perindopryl	168 505 298	9,6%	0,20	0,68
ramipril	1 359 153 319	77,6%	0,18	0,30
hydrochlorotiazyn + ramipryl	13 370 722	0,8%	0,19	0,37
<b>Średni koszt leczenia nadciśnienia / cykl</b> ważony udziałem w refundacji			<b>0,18</b>	<b>0,34</b>
<b>Średni <u>roczny</u> koszt leczenia nadciśnienia</b> ważony udziałem w refundacji			<b>66,78</b>	<b>124,03</b>

#### 4.6.6.7. Zestawienie kosztów leczenia objawowego

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące kosztów leczenia objawowego, przyjęte w analizie.

**Tabela 36. Koszty leczenia objawowego przyjęte w analizie**

Procedura	Źródło	% pacjentów	Stosowane leczenie	Koszt NFZ [zł/rok]	Koszt NFZ+pacjent [zł/rok]
Leczenie przeciwbólowe	Centrum HTA 2015 (analiza ekonomiczna zamieszczona w BIP AOTMiT) [26]	100% / 36,7%	NLPZ / opioidy	588,48	752,28
Farmakologiczne leczenie przerzutów do kości		12,8%	Kwas pamidronowy lub kwas zoledronowy	1 996,41	2 046,93
Leczenie przeciwbiegunkowe		39,4%	Loperamid	460,22	690,32
Terapia uzupełniająca lewotyrosyną		93,6%	Lewotyrosyna	81,14	143,99
Leczenie przeciwymiotne		15,6%	Tietylperazyna	440,57	507,89
Leczenie nadciśnienia		24,8%	Ramipril	66,78	124,03
<b>Koszt leczenia objawowego</b>				<b>1 186,59</b>	<b>1 530,10</b>

#### 4.6.7. Koszt leczenia paliatywnego

Zgodnie z założeniami modelu tylko w ostatnim miesiącu życia pacjentowi naliczany jest koszt leczenia paliatywnego (generowany jest jednorazowy koszt opieki paliatywnej).

W ramach analizy przyjęto, że pacjenci leczeni są w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w ramach hospicjum domowego i odsetek chorych leczonych w ramach tych dwóch zakresów świadczeń jest taki sam (50%/50%).

Przy oszacowaniu kosztów jednostkowych leczenia paliatywnego uwzględniono dane NFZ dotyczące wysokości taryfy dla danego świadczenia [21], średniej ceny zakontraktowanego produktu [22], a także średniej długości leczenia [27, 28].

Zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PTOK 2013 [25]) nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w raku rdzeniastym tarczycy — zastosowanie chemioterapii 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. W rekomendacjach tych wskazano, że osoby z rozsianą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych, oceniając, że zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Z tego względu w analizie nie uwzględniono kosztów chemioterapii paliatywnej.

Przyjmując powyższe założenia, oszacowano, że średni koszt leczenia paliatywnego wynosi 5 589,74 zł (w modelu przyjęto całkowite koszty leczenia paliatywnego w Polsce, przypisując je jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta).

Tabela 37. Koszt leczenia paliatywnego

Świadczenie (Kod produktu kontraktowanego)	Taryfa [21]	Średnia cena produktu [zł] [22]	Odsetek Pacjentów (założenie modelu)	Średnia długość leczenia [dni] [27, 28]	Koszt [zł]
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02)	6,10	54,61	50%	22,71	7 565,02
Świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02)	1,00	53,05	50%	68,13	3 614,47
Średni koszt leczenia przyjęty w modelu					5 589,74

#### 4.7. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie

W tabelach poniżej zestawiono dane dotyczące kosztów oraz innych parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej, analizie wariantów oraz analizie wrażliwości.

Tabela 38. Zestawienie kosztów leczenia stanów klinicznych uwzględnionych w analizie podstawowej

Kategoria kosztowa		Koszt [zł]	Źródło
Koszty w ramach programu lekowego			Tabela 17
	Koszt włączenia do PL	2 092,58	Tabela 25
	Koszt monitorowania w PL (z uwzględnieniem kosztu wydania leku)	3 577,81	
Koszt leczenia objawowego – perspektywa NFZ (perspektywa NFZ+pacjent)	Koszt monitorowania BSC	2 712,53	Rozdział 4.6.4
	Roczny koszt leczenia w stanie przed progresją	1 186,59 (1 530,10)	Tabela 36
	Roczny koszt leczenia w stanie po progresji	1 186,59 (1 530,10)	
	Koszt leczenia paliatywnego (ostatni miesiąc życia pacjenta)	5 589,74	Tabela 37
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Grupa WAN	668,42	Tabela 27
	Grupa BSC	201,28	

Tabela 39. Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej i wariantów

Stan zdrowia	Analiza podstawowa Średnia (CI 95%)	Wariant 1 Średnia (CI 95%)	Wariant 2 Średnia (CI 95%)
Brak progresji	0,84 (0,80; 0,88)	0,80 (0,76; 0,84)	0,84 (0,80; 0,88)
Po progresji	0,64 (0,60; 0,68)	0,50 (0,46; 0,54)	0,53 (0,49; 0,57)
Disutility dla AE	-0,11 (SE=0,02)	-0,11 (SE=0,02)	-0,11 (SE=0,02)

Tabela 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wariantów

	Przyjęty rozkład dla:				Wartość użyteczności	Horizont analizy	Stopa dyskontowa
	PFS w grupie BSC	OS w grupie BSC	PFS w grupie VAN	OS w grupie VAN			
Wariant bazowy	Weibull	Weibull	Weibull	LogNormal	ZETA + Beusterien 2009	20 lat	E: 3,5% K: 5%
Wariant 1	x	x	x	Weibull	x	x	x
Wariant 2	x	LogNormal	x	LogNormal	x	x	x
Wariant 3	x	LogLogistic	x	LogLogistic	x	x	x
Wariant 4	LogNormal	LogNormal	LogNormal	LogNormal	x	x	x
Wariant 5	LogLogistic	LogLogistic	LogLogistic	LogLogistic	x	x	x
Wariant 6	x	x	x	x	ZETA + Fordham 2015	x	x
Wariant 7	x	x	x	x	Fordham 2015	x	x
Wariant 8	x	x	x	x	x	3 lata	x
Wariant 9	x	x	x	x	x	8 lat	x
Wariant 10	x	x	x	x	x	x	E: 0% K: 0%
Wariant 11	x	x	x	x	x	x	E: 3,5% K: 0%

	Przyjęty rozkład dla:				Wartość użyteczności	Horyzont analizy	Stopa dyskontowa
	PFS w grupie BSC	OS w grupie BSC	PFS w grupie VAN	OS w grupie VAN			
Wariant 12	x	x	x	x	x	x	E: 0% K: 5%
Wariant 13	Wariant bez uwzględnienia kosztu oznaczenia statusu mutacji genu RET						

Tabela 41. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości (DSA oraz PSA)

Parametr	Wartość bazowa	DSA			PSA				
		SE	Dolny zakres	Górny zakres	Dystrybucja	Seed	a	b	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt monitorowania (VAN)	Rok 1	3 577,81	1,0277	1 788,91		7 155,62	0,3910	x	x
	Rok 2+	3 577,81	1,0277	1 788,91		7 155,62	0,3164	x	x
Roczny koszt leczenia w stanie:	Przed progresją	1 186,59	1,0277	593,30		2 373,18	0,1721	x	x
	Po progresji	1 186,59	1,0277	593,30		2 373,18	0,2398	x	x
Koszt leczenia paliatywnego		5 589,74	1,0277	2 794,87	11 179,48	0,3655	x	x	
Koszt leczenia AE	BSC	201,28	1,0277	100,64	402,56	0,2350	x	x	
	VAN	668,42	1,0277	334,21	1 336,84	0,2993	x	x	
AE disutility	BSC	0,0013	0,0017	0,0000	0,0046	0,1124	0,6063	465,79	
	VAN	0,0041	0,0017	0,0008	0,0074	0,0100	6,0227	1462,92	
Wartość użyteczności stanów zdrowia	Przed progresją	0,84	0,0200	0,8008	0,8792	0,2695	281,400	53,60	
	Po progresji	0,64	0,0200	0,6008	0,6792	0,9130	368,000	207,00	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

## 5. Wyniki analizy ekonomicznej – VAN vs BSC (bez RSA)

### 5.1. [Redacted]

[Redacted text block]

#### [Redacted]

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

#### [Redacted]

[Large redacted text block]

### 5.2. [Redacted]

[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 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 text block]



5.4. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

5.5.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---



[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







5.6.3. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



**6.** [Redacted]

**6.1.** [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

**6.2.** [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

**6.3.**

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

6.5.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

6.6. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---















7. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

7.2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**7.3.** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

8.2.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

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

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

**8.3.** [Redacted]

[Redacted text block]

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



## 9. Podsumowanie wyników analizy oraz wnioski końcowe

### Wyniki analizy dla porównania VAN vs BSC (bez RSA)

#### *Analiza kosztów-konsekwencji*

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że aktywne leczenie raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) względem braku aktywnego leczenia (BSC) w analizowanym horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi. Oszacowana w modelu efektywność (liczba dodatkowych QALY) wynosiła 2,049 QALY dla produktu leczniczego Caprelsa® względem BSC. Aktywne leczenie przekłada się również na wydłużenie lat życia bez progresji choroby o 0,992 roku oraz wydłużenie przeżycia w tej grupie o 2,897 roku względem braku aktywnego leczenia.

Sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w scenariuszu obejmującym aktywne leczenie produktem leczniczym Caprelsa® została oszacowana [REDACTED] natomiast w scenariuszu zakładającym brak aktywnego leczenia [REDACTED]. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są bardzo zbliżone ze względu na mały udział pacjenta w ponoszeniu kosztów za analizowane świadczenia zdrowotne.

#### *Analiza kosztów-użyteczności*

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy użyteczności kosztów aktywne leczenie produktem leczniczym Caprelsa® jest interwencją skuteczniejszą oraz droższą względem braku aktywnego leczenia – [REDACTED]. Wartość ta jest wyższa od wartości progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 134 514 zł, a zatem oceniana interwencja nie jest technologią opłacalną kosztowo, co w przypadku chorób rzadkich jest jednak częste.

#### *Progowa cena zbytu netto*

W analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto produktu Caprelsa® jest [REDACTED] od proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto tego produktu i wynosi [REDACTED].

#### *Analiza wrażliwości*

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla wszystkich analizowanych parametrów. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. Wykazano, iż zmiana któregokolwiek z ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej

i potwierdza, że leczenie pacjentów z RRT produktem leczniczym Caprelsa® względem braku aktywnego leczenia jest droższe, ale przynosi więcej korzyści zdrowotnych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak również z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej leczenia z zastosowaniem produktu Caprelsa® w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia pacjentów z RRT [REDACTED]

### **Analiza wariantów**

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy. Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie uwzględniono także inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Założenie 3-letniego horyzontu analizy (okres oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu ZETA) [REDACTED] jednak należy zaznaczyć, że przeżycie całkowite było oceniane w badaniu ZETA w okresie do 8 lat. Przyjęcie długości horyzontu czasowego analizy na tym poziomie nie miało już tak znaczącego wpływu na otrzymywane wyniki (wartość ICUR [REDACTED])

Otrzymane w niniejszej analizie wyniki dla większości pozostałych parametrów są spójne i charakteryzują się stosunkowo niewielkim rozrzutem ( $\pm 20\%$ ) przy przyjęciu innych założeń co do wartości parametrów niż te uwzględnione w scenariuszu podstawowym. Zmiana przyjętego założenia co do rozkładu dla krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w największym stopniu wpływa na uzyskiwane wyniki i powoduje [REDACTED] (wariant 5 – przebieg krzywych według rozkładu *LogLogistic*).

### **Wyniki analizy dla porównania VAN vs BSC (z RSA)**

#### ***Analiza kosztów-konsekwencji***

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że aktywne leczenie raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) względem braku aktywnego leczenia (BSC) w analizowanym horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi. Oszacowana w modelu efektywność (liczba dodatkowych QALY) wynosiła 2,049 QALY dla produktu leczniczego Caprelsa® względem BSC. Aktywne leczenie przekłada się również na wydłużenie lat życia bez progresji choroby o 0,992 roku oraz wydłużenie przeżycia w tej grupie o 2,897 roku względem braku aktywnego leczenia.

Sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w scenariuszu obejmującym aktywne leczenie produktem leczniczym Caprelsa® została oszacowana [REDACTED] natomiast

w scenariuszu zakładającym brak aktywnego leczenia [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są bardzo zbliżone ze względu na mały udział pacjenta w ponoszeniu kosztów za analizowane świadczenia zdrowotne.

### ***Analiza kosztów-użyteczności***

Bez względu na przyjętą perspektywę analizy użyteczności kosztów aktywne leczenie produktem leczniczym Caprelsa® jest interwencją skuteczniejszą oraz droższą względem braku aktywnego leczenia – [REDAKTOWANE]. Wartość ta jest wyższa od wartości progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 134 514 zł, a zatem oceniana interwencja nie jest technologią opłacalną kosztowo, co w przypadku chorób rzadkich jest jednak częste.

### ***Progowa cena zbytu netto***

W analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto produktu Caprelsa® jest [REDAKTOWANE] od proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto tego produktu i wynosi [REDAKTOWANE]

### ***Analiza wrażliwości***

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są spójne i charakteryzują się niedużym rozrzutem przy przyjęciu skrajnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla wszystkich analizowanych parametrów. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowej. Wykazano, iż zmiana któregokolwiek z ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej i potwierdza, że leczenie pacjentów z RRT produktem leczniczym Caprelsa® względem braku aktywnego leczenia jest droższe, ale przynosi więcej korzyści zdrowotnych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak również z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej leczenia z zastosowaniem produktu Caprelsa® w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia pacjentów z RRT [REDAKTOWANE]

### ***Analiza wariantów***

W ramach niniejszej pracy, obok jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, rozważono dodatkowe warianty analizy. Zgodnie z wymogami Wytycznych AOTMiT, w analizie uwzględniono także inne niż w scenariuszu bazowym wartości stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Założenie 3-letniego horyzontu analizy (okres oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu ZETA) [REDAKTOWANE] jednak należy zaznaczyć, że przeżycie całkowite było oceniane w badaniu ZETA w okresie do 8 lat. Przyjęcie długości

horyzontu czasowego analizy na tym poziomie nie miało już tak znaczącego wpływu na otrzymywane wyniki ( [REDACTED] ).

Otrzymane w niniejszej analizie wyniki dla większości pozostałych parametrów są spójne i charakteryzują się stosunkowo niewielkim rozrzutem ( $\pm 20\%$ ) przy przyjęciu innych założeń co do wartości parametrów niż te uwzględnione w scenariuszu podstawowym. Zmiana przyjętego założenia co do rozkładu dla krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w największym stopniu wpływa na uzyskiwane wyniki i powoduje [REDACTED] (wariant 5 – przebieg krzywych według rozkładu *LogLogistic*).

### **Wyniki analizy dla porównania VAN vs CAB (bez RSA)**

Na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Roczne wydatki całkowite płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Cometriq® [REDACTED] roczne wydatki całkowite ponoszone przez płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Caprelsa® w wariantcie analizy uwzględniającym zalecaną dawkę leku zgodnie z ChPL, natomiast uwzględniając średnią rzeczywistą dawkę dzienną leków roczny koszt inkrementalny wynosi [REDACTED] korzyść terapii produktem Cometriq® względem terapii produktem Caprelsa®.

### **Wyniki analizy dla porównania VAN vs CAB (z RSA)**

Na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego obu leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. Roczne wydatki całkowite płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Cometriq® [REDACTED] roczne wydatki całkowite ponoszone przez płatnika w scenariuszu uwzględniającym leczenie produktem leczniczym Caprelsa® w wariantcie analizy uwzględniającym zalecaną dawkę leku zgodnie z ChPL, natomiast uwzględniając średnią rzeczywistą dawkę dzienną leków roczny koszt inkrementalny wynosi [REDACTED] na korzyść terapii produktem Cometriq® względem terapii produktem Caprelsa®.

### **Wnioski końcowe**

Zastosowanie wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy jest skuteczniejszą, lecz droższą strategią w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Oszacowany



w analizie koszt uzyskania dodatkowego QALY dla terapii wandetanibem [REDACTED]. Biorąc pod uwagę ogólnie wysokie koszty uzyskania dodatkowego QALY oraz LY w przypadku terapii onkologicznych w leczeniu pacjentów u schyłku życia, otrzymane wyniki należy uznać za korzystne. Należy dodatkowo podkreślić, że wandetanib jest obecnie jedyną opcją aktywnego leczenia pacjentów z RRT. Inna aktywna terapia stosowana w tym wskazaniu została negatywnie oceniona AOTMiT w 2015 roku.

Aktualnie w Polsce brak odrębnych kryteriów refundacyjnych dla leków sierocych, choć nie wszystkie zasady HTA przystają do oceny leków sierocych. Najważniejszymi problemami związanymi z oceną tych leków są brak wiarygodnych dowodów naukowych oraz brak efektywności kosztowej. W przypadku leku Cometriq® stanowiącego w niniejszej analizie technologię opcjonalną, względem której porównano wandetanib, przyczyną wydania negatywnej rekomendacji były słabe dowody naukowe, profil bezpieczeństwa, brak efektywności kosztowej oraz niepewność dotycząca oszacowań populacji. Zgodnie z dotychczasowym podejściem AOTMiT do oceny leków sierocych najważniejszym czynnikiem decydującym o kierunku wydanej rekomendacji jest obecność udowodnionej skuteczności oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przedstawione w dowodach naukowych o wysokiej wiarygodności, kwestie etyczne oraz instrumenty podziału ryzyka [38]. W przypadku produktu leczniczego Caprelsa® Rada Przejrzystości wydała 28 listopada 2017 roku pozytywną opinię dotyczącą wandetanibu (Opinia Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku). Również AOTMiT, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wydała pozytywną opinię w związku z rozpatrywanym w 2017 roku wnioskiem do MZ o wyrażenie zgody na pokrycie kosztów leczenia wandetanibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Opinia nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). W opiniach tych wskazano, że istnieją publikacje wskazujące na skuteczność wandetanibu. Rak tarczycy z przerzutami do wątroby jest bardzo ciężką chorobą o złym rokowaniu, ale można odpowiednim leczeniem uzyskać wielomiesięczne przeżycia bez progresji. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

## 10. Walidacja

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeprowadzono walidację modelu: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

### 10.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano m.in. wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeanalizowano również kod programu pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

### 10.2. Walidacja konwergencji

W ramach analizy przeprowadzono walidację konwergencji i oceniono zgodność uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library oraz CRD, a także CEA Registry), odnajdując analizy ekonomiczne złożone do AWMSG oraz NICE. Obie analizy dotyczyły oceny wandetanibu względem braku leczenia. W obu pracach wykazano, że stosowanie wandetanibu (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy nie jest efektywne kosztowo (rozdział 16.2). W przypadku rzadkich chorób onkologicznych, jaką jest także rak rdzeniasty tarczycy, nie jest to jednak przypadek odosobniony. Brak kosztowej efektywności nie jest jednoznacznym przeciwwskazaniem do finansowania leczenia ze środków publicznych, na co wskazują przykłady wielu państw refundujących tę terapię.

Model złożony do AWMSG to model przygotowany przez firmę AstraZeneca UK Ltd (wcześniejsza wersja modelu), natomiast model złożony do NICE jest oparty o te same założenia z uwzględnieniem nowych danych dotyczących OS, na których oparto model wykorzystany w niniejszej analizie.

W obu modelach wykorzystane zostały m.in. następujące dane wejściowe, zgodne z wynikami badania ZETA:

- populacja ogólna pacjentów z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy,
- wartość użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników badania ZETA (FACT-G zmapowane do EQ-5D zgodnie z badaniem Dobrez 2007 [37]),

- 82% pacjentów po progresji z grupy BSC stosuje w fazie *open-label* wandetanib,
- 44% pacjentów kontynuuje terapię wandetanibem po progresji choroby [39, 40].

Podmiot odpowiedzialny dla produktu Caprelsa® złożył do NICE własny model (model DICE) porównujący wandetanib z brakiem leczenia, natomiast producent produktu Cometriq® tego nie uczynił. Między innymi z tego względu NICE zdecydowała się na przygotowanie własnego modelu do oceny obu produktów leczniczych (model AG przygotowany przez grupę doradczą *Advisory Group*). W raporcie NICE zdecydowano się przedstawić wyniki modelu AG jako podstawowe, ale zaprezentowano również wyniki analizy złożonej przez producenta wandetanibu, wskazując, że wprowadzenie tych samych danych wejściowych do modelu AG co w modelu producenta produktu Caprelsa® skutkuje uzyskaniem bardzo zbliżonych wyników: QALY dla VAN vs BSC: 3,49 vs 2,13 (dla obu modeli), natomiast ICER odpowiednio 31 731 £ / QALY vs 31 636 £ / QALY (Tabela 33, strona 159 w raporcie NICE [104]). Zbliżone wyniki uzyskuje się również po wprowadzeniu do modelu AG nowych danych wejściowych (m.in. wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania Fordham 2015 [103]), gdzie dla grupy wandetanibu uzyskano odpowiednio 3,46 QALY vs 3,49 QALY, natomiast dla grupy BSC odpowiednio 1,82 QALY vs 2,13 QALY (model AG vs model DICE). Podsumowanie wyników tych analiz przedstawiono również w niniejszym opracowaniu (Tabela 82).

### 10.3. Walidacja zewnętrzna

[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]



## 11. Ograniczenia

Do ograniczeń niniejszej analizy zaliczono:

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

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

- 44 (19%) pacjentów z ramienia leczonego wandetanibem oraz 58 (58%) z ramienia placebo otrzymywało dalsze leczenie wandetanibem w fazie *open-label* w badaniu ZETA. Dane o przeżyciu pacjentów (przebieg krzywej OS determinującej przeżycie) oszacowano na podstawie 8-letniego okresu obserwacji. W celu skorygowania wpływu efektu *crossover* na przeżycie całkowite wykorzystano metodę RPSFT – jednak nie udało się uzyskać istotnych statystycznie wyników tej korekcji;
- mediana PFS dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib nie została osiągnięta; jednak w oparciu o statystyczne modelowanie danych obserwowanych do 43. percentyla przewiduje się, że mediana PFS wynosi 30,5 miesiąca w tej grupie; dla grupy placebo osiągnięto medianę PFS, która wynosiła 19,3 miesięcy. W konsekwencji dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do odciętych danych PFS zwiększa niepewność oszacowań.
- w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań dla oceny użyteczności wszystkich stanów zdrowia wykorzystanych w modelu w analizowanej populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. W analizie wykorzystano wyniki badania ZETA [24] oraz Beusterien 2009 [31], natomiast w ramach analizy wariantów wykorzystano wyniki badania Fordham 2015 [30] dotyczącego populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny.
- koszt zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia są naliczane w modelu pacjentom jednorazowo. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych niższych niż 3 stopnia, co jednak nie miałyby znaczącego wpływu na wyniki analizy opłacalności z uwagi na niski udział kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w kosztach całkowitych.

## 12. Dyskusja

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Caprelsa® stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73)” w Polsce. W rozważanej populacji chorych dostępne opcje terapeutyczne o zadowalającej skuteczności i profilu bezpieczeństwa są bardzo ograniczone.

Zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PTOK 2013 [23]) nie ma udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w raku rdzeniastym tarczycy — zastosowanie chemioterapii 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. W rekomendacjach tych wskazano również, że osoby z rozsiałą i postępującą chorobą powinny być włączane do kontrolowanych badań klinicznych, oceniając, że zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Również AOTMiT w Opinii nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. podkreśla, że aktualnie we wskazaniu rak rdzeniasty tarczycy nie jest finansowana ze środków publicznych żadna terapia, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym zakresie.

Jak wykazano w analizie klinicznej wandetanib i kabozantynib to obecnie jedyne skuteczne opcje terapeutyczne zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu. Wyniki badania randomizowanego ZETA porównującego wandetanib względem placebo oraz wyniki innych badań eksperymentalnych, a także badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego Caprelsa® na rynek wskazują, że wandetanib jest skuteczną terapią raka rdzeniastego tarczycy w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, a także kontroli choroby. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a placebo w zakresie przeżycia całkowitego, jednak należy pamiętać, że w badaniu ZETA pacjenci, którzy byli leczeni placebo i u których doszło do progresji choroby, mogli rozpocząć terapię wandetanibem, co zaburzyło wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Podejście takie było podyktowane względami etycznymi i troską o pacjentów z grupy kontrolnej, umożliwiając im otrzymanie aktywnej terapii wobec braku innych możliwości terapeutycznych. Profil bezpieczeństwa wandetanibu jest dobrze poznany. Lek charakteryzuje się stosunkowo dużą toksycznością, jednak przy ścisłym monitorowaniu terapii toksyczność ta może być dobrze kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki leku oraz leczenie objawowe. Nie wykazano

istotnych statystycznie różnic pomiędzy wandetanibem a kabozantynibem w odniesieniu do PFS. Należy uznać, że wandetanib i kabozantynib charakteryzują się zbliżonym poziomem skuteczności.

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania aktywnego leczenia wandetanibem w porównaniu do braku aktywnego leczenia wynosi [REDACTED]. Biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego RRT, brak alternatywnego leczenia oraz rzadkość występowania choroby, uzyskana wartość ICUR wydaje się umiarkowana, mimo przekroczenia progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce. Największy wpływ na wyniki w ramach analizy wrażliwości miało przyjęcie innych wartości dotyczących odsetka pacjentów, którzy przerwali terapię [REDACTED] wartości użyteczności przyjętej dla stanu po wystąpieniu progresji choroby [REDACTED]. Natomiast w ramach analizy wariantów największy wpływ na wyniki miało przyjęcie innego niż w analizie podstawowej rozkładu krzywych przeżycia (przyjęcie rozkładu *LogLogistic* dla OS i PFS). Założenie pośredniego horyzontu czasowego analizy (8 lat – okres oceny przeżywalności całkowitej w badaniu) [REDACTED]

Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Caprelsa® oraz zapisami programu lekowego zalecana dobową dawką wandetanibu wynosi 300 mg, jednak istnieje możliwość zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania terapii. W badaniu ZETA średnia dawka produktu leczniczego Caprelsa® wynosiła 256,6 mg/dobę. Ze względu na to, że dawka początkowa wandetanibu, jak i zasady modyfikacji dawkowania w badaniu ZETA były zgodne z określonymi w opisie programu lekowego, wykorzystanie w modelu średniej rzeczywistej dawki leku na podstawie wyników badania ZETA jest w pełni uzasadnione. Dlatego też w analizie nie testowano wariantu z założeniem stosowania zalecanej dobowej dawki 300 mg bez przerw w leczeniu lub zmniejszenia dawki u części pacjentów, gdyż założenie 100% intensywności dawki na poziomie kohorty byłoby nierealistyczne.

Wyniki analizy dla PFS nie były obciążone wpływem efektu *crossover* jak w przypadku analizy dla przeżycia całkowitego, ponieważ przechodzenie pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie wandetanibem następowało po stwierdzeniu progresji choroby. Modele przeżycia wolnego od progresji choroby dopasowano zatem do nieskorygowanych danych dotyczących PFS dla populacji ITT, a w analizie podstawowej wykorzystano model Weibulla.

W badaniu ZETA 50,8% pacjentów włączonych do badania zmarło po okresie *follow-up* wynoszącym 419 tygodni (mediana okresu obserwacji). Zaobserwowano podobne odsetki zgonów w obu analizowanych grupach: wandetanib - 50,2% oraz brak aktywnego leczenia - 52,0%. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na aktywne leczenie wandetanibem po wystąpieniu progresji, w modelu dokonano analizy skorygowanej o wpływ *crossover* (z użyciem metody RPSFT). Mimo użycia tej metody nie udało się istotnie statystycznie wyeliminować zakłócenia wynikającego z możliwości stosowania

wandetanibu przez pacjentów z grupy placebo po wystąpieniu u nich progresji choroby (efekt *crossover*), zatem wszystkie wyniki modelu obarczone są niepewnością co do wpływu tego efektu na uzyskiwane w ramach analizy wyniki na niekorzyść wandetanibu. Wszystkie testowane rozkłady dobrze pasowały do obserwowanej krzywej OS KM. Wartości AIC i BIC były dość bliskie sobie we wszystkich przypadkach.



## 13. Bibliografia

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp: 15.01.2018]
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
5. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2004 Nr 210 poz. 2135)
6. AOTMiT zlecenie nr 168/2017. Caprelsa, wandetanib, tabletki á 300 mg we wskazaniu: rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET z przerzutami do wątroby (ICD10: C73) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5234-zlecenie-168-2017>
7. NFZ. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-listopad 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7110.html>
8. GUS. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> [dostęp: 30.01.2018]
9. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków 2018 r.
10. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków 2018 r.
11. Caro J. Discretely Integrated Condition Event (DICE) simulation for pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 2016;34(7):665-672.
12. AOTMiT 2015. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cometriq (kabozantynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)” Nr: AOTMiT-OT-4351-14/2015
13. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna - <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html>
14. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne - <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>
15. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. <http://pkmp.org.pl/assets/04/30/79/46b3db1a9c19b85a930186e3c841032aeea4e65e.pdf>
16. Leczenie postępującego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (ICD-10 C73) – Projekt programu lekowego z naniesionymi zmianami zaproponowanymi przez ekspertów zgodnie z pismem MZ z dnia 9.11.2017 r. (PLA.4604.810.2017.6.PP)
17. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne- <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>
18. ZARZĄDZENIE Nr 116/2016/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna - <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1162016dsoz,6540.html>

19. Zarządzenie Nr 3/2018/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego) - <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-32018dgl,6722.html>
20. Lipski D, Tykarski A. Nadciśnienie tętnicze indukowane inhibitorami angiogenezy. Nadciśnienie tętnicze 2014; 18(3): 159-164
21. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna - <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-832017dsoz,6637.html> [dostęp: 10.01.2018]
22. Informator o zawartych umowach. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ za rok 2017. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
23. NFZ. Statystyka JGP. Katalog 1a 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 19.01.2018]
24. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41
25. PTOK 2013. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_08\\_Nowotwory%20układu%20wewnatrzydzielniczego.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_08_Nowotwory%20układu%20wewnatrzydzielniczego.pdf)
26. Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Kraków, maj 2015 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4010-053-2015-zlc>
27. Szczegółowe materiały informacyjne o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: opieka długoterminowa. Załącznik do zarządzenia Prezesa Funduszu Nr 11/2004 [http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/1313/1/z11z\\_2004.pdf](http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/1313/1/z11z_2004.pdf) [dostęp: 15.01.2018]
28. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html> [dostęp: 15.01.2018]
29. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
30. Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Preference & Adherence* 2015;9: 1561-1572.
31. Beusterien K, Szabo S, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer* 2009;101(3):387-389.
32. Scottish Medicines Consortium. Detailed advice - lenvatinib 4mg and 10mg hard capsules (Lenvima®) SMC No. 1179/16. SMC: Glasgow; 2016. [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1179\\_lenvatinib\\_Lenvima/lenvatinib\\_Lenvima](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1179_lenvatinib_Lenvima/lenvatinib_Lenvima)
33. Scottish Medicines Consortium. Detailed advice - sorafenib 200mg film-coated tablets (Nexavar®) SMC No. (1055/15). SMC: Glasgow; 2015. [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/482\\_08\\_sorafenib\\_\\_Nexavar\\_/sorafenib\\_Nexavar\\_2nd\\_Resubmission](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/482_08_sorafenib__Nexavar_/sorafenib_Nexavar_2nd_Resubmission)
34. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2014;384(9940):319-328.
35. Scottish Medicines Consortium. Cabozantinib 20mg and 80mg hard capsules (Cometriq®) SMC No. (1022/15). SMC: Glasgow; 2015. [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1022\\_15\\_cabozantinib\\_Cometriq/cabozantinib\\_Cometriq](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1022_15_cabozantinib_Cometriq/cabozantinib_Cometriq)
36. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Cabozantinib (Cometriq®) 20 mg and 80 mg hard capsules. AWMSG: Vale of Glamorgan; 2014. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/577>
37. Dobrez D, Cella D, Pickard A, Lai J, Nickolov A. Estimation of patient preference-based utility weights from the functional assessment of cancer therapy - general. *Value in Health* 2007;10(4):266-272
38. Matuszewicz W, Lipińska A. Podejście AOTMiT do oceny wartościującej leków sierocych na podstawie dotychczasowych rekomendacji. Seminarium naukowe pt. Choroby rzadkie i ultraradkie – dostępność do leczenia

w Polsce na tle Europy Warszawa, 22 marca 2016 r. - <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-wojciech-matusewicz.pdf> [dostęp: 8.01.2018]

39. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Vandetanib (Caprelsa®) 100 mg and 300 mg film-coated tablets. AWMSG: Vale of Glamorgan; 2014. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/427>
40. NICE 2017. Cabozantinib and vandetanib for treating unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer [ID56]. Assessment Report. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10082/documents>
41. Singer S, Jordan S, Locati LD, Pinto M, Tomaszewska IM, Araújo C, et al. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Apr;24(4):197-207
42. Vallejo J.A., Murosb M.A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(6):362-370
43. Massolt ET, van der Windt M, Korevaar TI, Kam BL, Burger JW, et al. Thyroid hormone and its metabolites in relation to quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Nov;85(5):781-788
44. Hedman C, Djärv T, Strang P, Lundgren CI. Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma - a population-based cohort study in Sweden. *Acta Oncol*. 2016;55(3):365-9
45. Nies M, Klein Hesselink MS, Huizinga GA, Sulkers E, Brouwers AH, et al. Long-Term Quality of Life in Adult Survivors of Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;102(4):1218-1226
46. Wu JX, Lam R, Levin M, Rao J, Sullivan PS, Yeh MW. Effect of malignancy rates on cost-effectiveness of routine gene expression classifier testing for indeterminate thyroid nodules. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):118-26
47. Venkatesh S, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Kluijfhout WP, et al. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer. *Surgery* 2017 Jan;161(1):116-126
48. Wong CK, Lang BH, Lam CL. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol*. 2016 Oct; 78:63-72
49. Rogers SN, Mepani V, Jackson S, Lowe D. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;55(7):666-673
50. McIntyre C, Jacques T, Palazzo F, Farnell K, Tolley N, Quality of life in differentiated thyroid cancer, *International Journal of Surgery* 2018. (In Press, Accepted Manuscript) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2017.12.014>
51. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, Angelos P, Kaplan EL, et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):551-61
52. Goldfarb M, Casillas J. Thyroid Cancer-Specific Quality of Life and Health-Related Quality of Life in Young Adult Thyroid Cancer Survivors. *Thyroid*. 2016 Jul;26(7):923-32
53. Singer S, Husson O, Tomaszewska IM, Locati LD, Kiyota N, et al. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study. *Thyroid*. 2016 Nov;26(11):1605-1613
54. Lubitz CC, De Gregorio L, Fingeret AL, Economopoulos KP, Termezawi D, et al. Measurement and Variation in Estimation of Quality of Life Effects of Patients Undergoing Treatment for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017 Feb;27(2):197-206
55. Wilson L, Huang W, Chen L, Ting J, Cao V. Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 Aug;27(8):1043-1052

## 14. Spis tabel

Tabela 1.	Dystrybucja dawek wandetanibu w trakcie terapii – ZETA.....	29
Tabela 2.	Funkcje przeżycia dla analizowanych rozkładów prawdopodobieństwa oraz formuły dopasowania rozkładów parametrycznych dla PFS oraz OS.....	30
Tabela 3.	Wyniki badania ZETA wykorzystane do szacowania parametru kształtu funkcji przeżycia (intercept) .....	31
Tabela 4.	Parametry dopasowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS RPSFT).....	33
Tabela 5.	Parametry dopasowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).....	34
Tabela 6.	Założenia dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia (na podstawie badania ZETA) .....	35
Tabela 7.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu .....	36
Tabela 8.	Wynik kwestionariusza FACT-G z badania ZETA i oszacowana wartość użyteczności za pomocą algorytmu Dobrez 2007 dla stanu przed progresją choroby .....	37
Tabela 9.	Wartości użyteczności dla stanu bez progresji i stanu po progresji na podstawie badania Beusterien 2009 .....	37
Tabela 10.	Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego na podstawie Beusterien 2009.....	38
Tabela 11.	Wartości użyteczności (utility) w badaniu Fordham 2015.....	38
Tabela 12.	Wartości użyteczności wykorzystane w modelu w ramach analizy wariantów – wariant 1.....	39
Tabela 13.	Wartości użyteczności wykorzystane w modelu w ramach analizy wariantów – wariant 2 .....	39
Tabela 14.	Wartości użyteczności zastosowane w ramach aplikacji o refundację dla raków tarczycy w Wielkiej Brytanii .....	40
Tabela 15.	Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej.....	42
Tabela 16.	.....	43
Tabela 17.	.....	43
Tabela 18.	Porównanie cen produktów leczniczych Caprelsa® oraz Cometriq® na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych.....	44
Tabela 19.	Cena produktu leczniczego Cometriq® przyjęta w analizie .....	44
Tabela 20.	Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego [13, 15].....	45
Tabela 21.	Zestawienie badań diagnostycznych związanych z monitorowaniem leczenia oraz częstość ich wykonywania w ramach proponowanego programu lekowego [13, 15] .....	46
Tabela 22.	Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z realizacją programu lekowego [19] .....	46
Tabela 23.	Koszt wybranych świadczeń zdrowotnych w ramach AOS [13, 22] .....	47
Tabela 24.	Koszt wykonania złożonego badania genetyczne w chorobach nowotworowych [14].....	47
Tabela 25.	Koszty w proponowanym programie lekowym .....	47
Tabela 26.	Średnie koszty hospitalizacji w grupach JGP przypisanych do poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	49
Tabela 27.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęty w modelu .....	49
Tabela 28.	Koszt terapii NLPZ.....	52
Tabela 29.	Koszt terapii opioidami.....	52
Tabela 30.	Koszt leczenia przeciwbólowego przyjęty w analizie.....	53
Tabela 31.	Koszt leczenia przerzutów do kości .....	53
Tabela 32.	Koszt leczenia przeciwbiegunkowego .....	54
Tabela 33.	Koszt leczenia uzupełniającego lewotyroksyną .....	54
Tabela 34.	Koszt leczenia przeciwwymiotnego .....	55
Tabela 35.	Koszt leczenia nadciśnienia .....	56
Tabela 36.	Koszty leczenia objawowego przyjęte w analizie .....	56
Tabela 37.	Koszt leczenia paliatywnego.....	57
Tabela 38.	Zestawienie kosztów leczenia stanów klinicznych uwzględnionych w analizie podstawowej .....	58
Tabela 39.	Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej i wariantów .....	58
Tabela 40.	Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wariantów .....	58
Tabela 41.	Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości (DSA oraz PSA) .....	59





## 16. Aneks

### 16.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania

#### 16.1.1. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego i interwencji w bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 5 stycznia 2018 roku (wykorzystano te same strategie, które były zastosowane w analizie klinicznej, ze względu na to, że w strategiach tych nie zawężano wyszukiwania w odniesieniu do metodyki prac), natomiast w bazach CRD, NICE i CEA Registry w dniu 6 stycznia 2018 r. Uzyskano 258 doniesień naukowych w bazie Medline, 457 prac w bazie Embase i 3 pozycje bibliograficzne dotyczące analiz ekonomicznych (raporty HTA) w bazie The Cochrane Library, a także 9, 3 i 0 doniesień naukowych w bazie CRD, NICE i CEA Registry, odpowiednio. Ostatnią aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Szczegółową strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach informacji medycznej oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (5.01.2018)
<b>#27</b>	<b>#20 OR #26</b>	<b>258</b>
<b>#26</b>	<b>#25 AND #19</b>	<b>133</b>
<b>#25</b>	<b>#21 OR #22 OR #23 OR #24</b>	<b>490</b>
#24	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	470
#23	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	74
#22	Cometriq	469
#21	cabozantinib	469
<b>#20</b>	<b>#15 AND #19</b>	<b>207</b>
<b>#19</b>	<b>#16 OR #17 OR #18</b>	<b>10485</b>
#18	(medullary OR medulla) AND thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	7969
#17	MTC	4803
#16	"Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]	705
<b>#15</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14</b>	<b>834</b>
#14	AZD-6474	0
#13	"AZD 6474"	0
#12	AZD6474	0

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (5.01.2018)
#11	ZD-6474	457
#10	"ZD 6474"	10
#9	ZD6474	509
#8	Zactim	0
#7	Zactima	459
#6	Caprella	31
#5	vandetinib	8
#4	Caprelsa	452
#3	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine"	450
#2	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" [Supplementary Concept]	450
#1	vandetanib	747

Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
<b>#24</b>	<b><u>#17 OR #23</u></b>	<b><u>457</u></b>
<b>#23</b>	<b><u>#22 AND #16</u></b>	<b><u>248</u></b>
<b>#22</b>	<b>#18 OR #19 OR #20 OR #21</b>	<b>2272</b>
#21	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	41
#20	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	674
#19	'cometriq'/exp OR cometriq	2185
#18	'cabozantinib'/exp OR cabozantinib	2259
<b>#17</b>	<b><u>#12 AND #16</u></b>	<b><u>381</u></b>
<b>#16</b>	<b>#13 OR #14 OR #15</b>	<b>11193</b>
#15	(medullary OR 'medulla'/exp) AND 'thyroid'/exp AND ('cancer'/exp OR 'cancers'/exp OR 'carcinoma'/exp OR carcinomas OR 'neoplasm'/exp OR 'neoplasms'/exp OR 'tumor'/exp OR 'tumors'/exp OR 'tumour'/exp OR tumours OR 'neoplasia'/exp OR neoplasias OR 'malignancy'/exp OR 'malignancies'/exp)	1594
#14	mtc	9249
#13	'medullary thyroid cancer'/exp OR 'medullary thyroid cancer'	1932
<b>#12</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</b>	<b>4156</b>
#11	'azd 6474'/exp OR 'azd 6474'	3976
#10	'azd6474'/exp OR azd6474	3976
#9	'zd 6474'/exp OR 'zd 6474'	3981
#8	'zd6474'/exp OR zd6474	3996
#7	zactim	0
#6	'zactima'/exp OR zactima	3981
#5	caprella	33
#4	'vandetinib'/exp OR vandetinib	3977
#3	'caprelsa'/exp OR caprelsa	3980
#2	'n-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine'	47
#1	'vandetanib'/exp OR vandetanib	4083



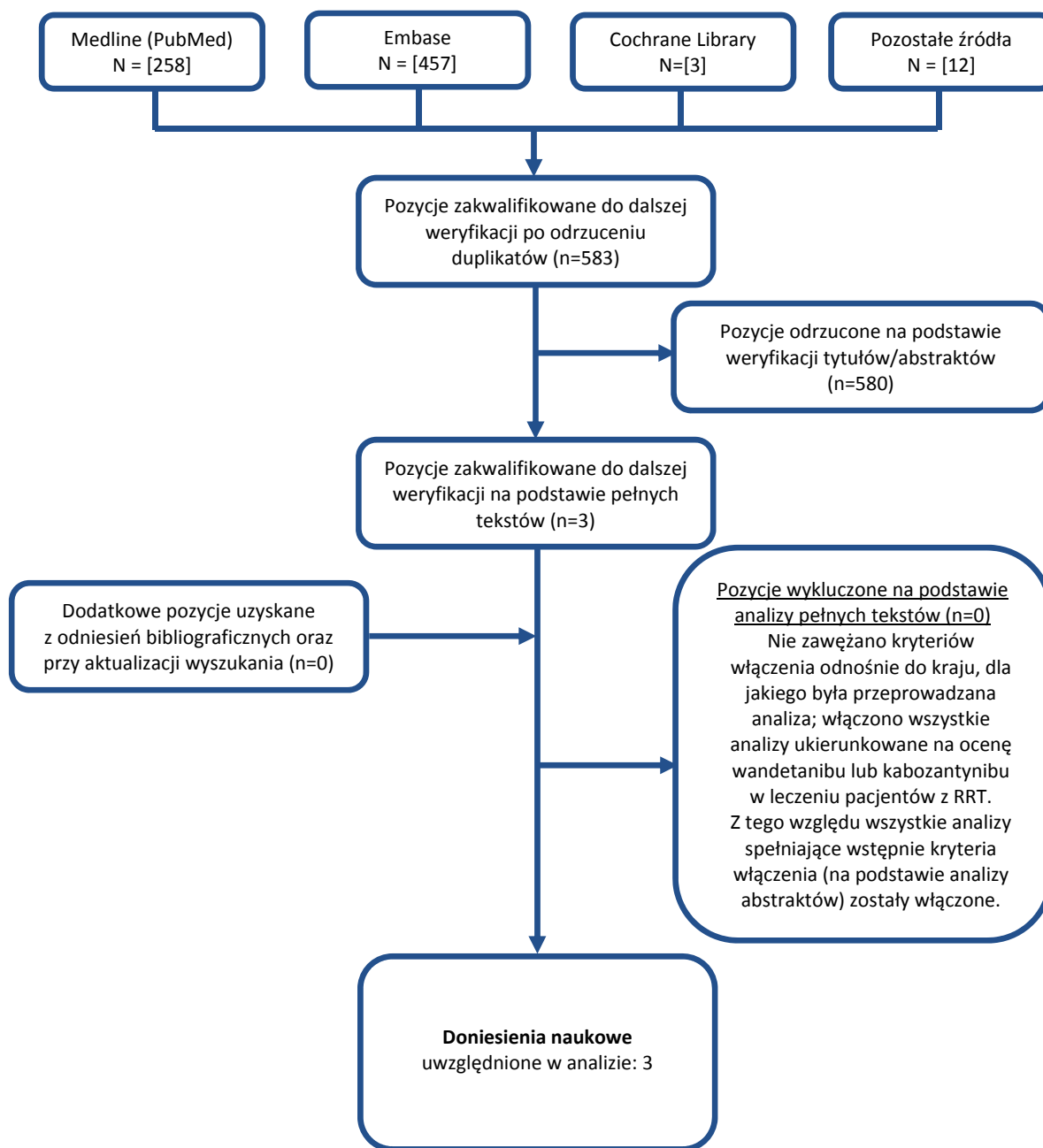
Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (05.01.2018)
#26	#19 OR #25 w tym: Technology Assessment Economic Evaluation	52 3 0
#25	#24 AND #18	33
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	151
#23	"BMS 907351" OR BMS907351 OR "BMS-907351"	3
#22	XL184 OR "XL 184" OR "XL-184"	31
#21	Cometriq	4
#20	cabozantinib	149
#19	#14 AND #18	27
#18	#15 OR #16 OR #17	445
#17	(medullary OR medulla) AND thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	155
#16	MTC	356
#15	"Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]	113
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	158
#13	AZD-6474	2
#12	"AZD 6474"	2
#11	AZD6474	0
#10	ZD-6474	1
#9	"ZD 6474"	1
#8	ZD6474	19
#7	Zactim	0
#6	Zactima	9
#5	Caprella	0
#4	vandetanib	0
#3	Caprelsa	4
#2	"N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine"	0
#1	vandetanib	151

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (06.01.2018)
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	caprelsa	1
	vandetanib AND medullary	3
	cometriq	2
	cabozantinib AND medullary	3
NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)	caprelsa	1
	vandetanib AND medullary	1
	cometriq	0
CEA Registry	cabozantinib AND medullary	1
	caprelsa	0
	vandetanib	0
	cometriq	0
	cabozantinib	0

Rysunek 12. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji analiz ekonomicznych



### 16.1.2. Użyteczności stanów zdrowia i jakość życia

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych, niż te wykorzystane w modelu, wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz jakości życia pacjentów z RRT przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (The CEA Registry) oraz bazy Medline (przez PubMed). Szczegółową strategię wyszukiwania zastosowaną w obu bazach przedstawiono w tabelach poniżej. Nie odnaleziono żadnego doniesienia naukowego dotyczącego wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w ocenianym wskazaniu przy zastosowaniu strategii wyszukiwania zawężonych do raka rdzeniastego tarczycy.

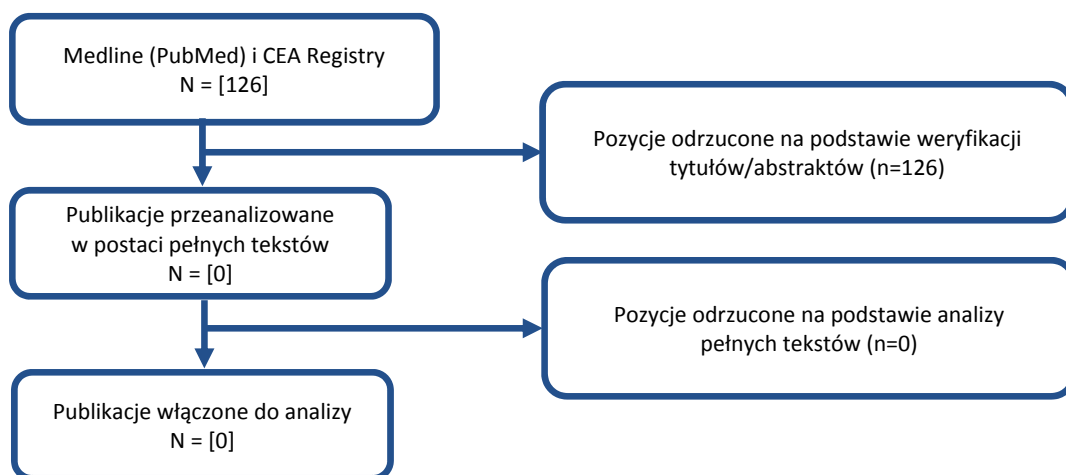
**Tabela 77. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry dla populacji rdzeniasty rak tarczycy**

Źródło informacji medycznej	Sposób przeszukania/zapytanie	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
CEA Registry	medullary thyroid cancer	0	3 01 2018 r.

**Tabela 78. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w bazie PubMed dla populacji rdzeniasty rak tarczycy**

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (3.01.2018 r.)
#6	#4 AND #5	126
#5	qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	405 193
#4	#1 OR #2 OR #3	10 477
#3	(medullary OR medulla) AND thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	7 964
#2	MTC	4 794
#1	"Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]	688

**Rysunek 13. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia dla populacji raka rdzeniastego tarczycy**



Ze względu na to, że nie odnaleziono żadnych badań przy zastosowaniu wyszukiwania dla populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, zastosowano szerszą strategię wyszukiwania, stosując słowa kluczowe w odniesieniu do raka tarczycy ogółem. W ramach tego przeszukania ograniczono się do analizy badań opublikowanych od 1 stycznia 2016 r., aktualizując przeszukanie przeprowadzone przez NICE w grudniu 2016 roku przy ocenie wandetanibu i kaboznatynibu dla badań oceniających użyteczność stanów zdrowia i jakości życia. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego w ramach analizy NICE odnaleziono jedno badanie (Fordham 2015 [30]) oceniające wartość użyteczności metodą bezpośrednią (handlowania czasem, TTO) w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na jod radioaktywny (*radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*). W ramach przeszukania przeprowadzonego w niniejszej analizie wstępnie (na podstawie tytułów i streszczeń) do dalszej analizy zakwalifikowano 15 publikacji, z czego żadna publikacja nie spełniała zdefiniowanych kryteriów włączenia w ocenę przeprowadzonej na podstawie pełnych tekstów doniesień naukowych. W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania zastosowane przy przeszukiwaniu baz dla populacji pacjentów z rakiem tarczycy. Zestawiono także odnalezione i zakwalifikowane wstępnie doniesienia naukowe dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia wraz z przyczynami ich wykluczenia.

W rozdziale 4.5 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia i jakości życia przyjęte w ramach niniejszej analizy.

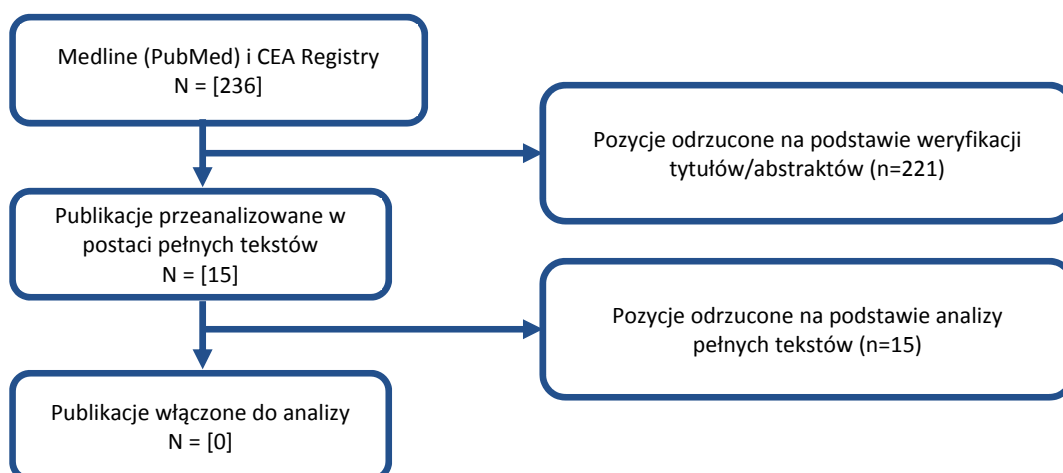
**Tabela 79. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w CEA Registry dla populacji rak tarczycy**

Źródło informacji medycznej	Sposób przeszukania/zapytanie	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
CEA Registry	thyroid cancer	1	9 01 2018 r. (okres wyszukiwania: 2016-2018)

**Tabela 80. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w bazie PubMed dla populacji rak tarczycy**

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania (9.01.2018 r.)
#4	<b>Limit: Publication date from 2016/01/01 to 2018/01/09</b>	<b>235</b>
#3	<b>#1 AND #2</b>	<b>1 102</b>
#2	qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	404 634
#1	thyroid AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasias OR malignancy OR malignancies)	77 190

**Rysunek 14. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia dla populacji rak tarczycy**



**Tabela 81. Doniesienia naukowe dla użyteczności stanów zdrowia i jakości życia wykluczone z analizy**

Badania	Przyczyny wykluczenia
Singer 2016 [41]	Brak analizowanych punktów końcowych
Vallejoa 2017 [42]	Brak analizowanych punktów końcowych
Massolt 2016 [43]	Brak analizowanych punktów końcowych
Hedman 2016 [44]	Brak analizowanych punktów końcowych
Nies 2017 [45]	Brak analizowanych punktów końcowych
Wu 2016 [46]	Brak analizowanych punktów końcowych
Venkatesh 2017 [47]	Brak analizowanych punktów końcowych
Wong 2016 [48]	Brak analizowanych punktów końcowych
Rogers 2017 [49]	Brak analizowanych punktów końcowych
McIntyre 2018 [50]	Brak analizowanych punktów końcowych
Applewhite 2016 [51]	Brak analizowanych punktów końcowych
Goldfarb 2016 [52]	Brak analizowanych punktów końcowych
Singer 2016 [53]	Brak analizowanych punktów końcowych
Lubitz 2017 [54]	Brak analizowanych punktów końcowych
Wilson 2017 [55]	Brak analizowanych punktów końcowych

## 16.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Na podstawie przeglądu systematycznego dla analiz ekonomicznych opisanego w rozdziale 16.1.1 odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opublikowane w ramach oceny refundacyjnej: wandetanibu dla Walli (ocena przeprowadzona przez AWMSG) [39], kabozantynibu dla Szkocji (ocena przeprowadzona przez SMC) [35] oraz obu leków dla Anglii (ocena przeprowadzona przez NICE) [40].

Metodykę i wyniki analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 82). W tabeli zestawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski dotyczące efektywności kosztowej ocenianych interwencji. Odnalezione publikacje miały charakter analiz kosztów-użyteczności.

We wszystkich analizach wykazano brak efektywności kosztowej terapii wandetanibem i kabozantynibem względem braku aktywnego leczenia u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Dzięki zastosowaniu aktywnego leczenia uzyskuje się dodatkowe efekty zdrowotne (wyrażone w QALY i LY) względem BSC, jednak koszty w ramieniu pacjentów, którym podano lek, są wyższe. Dla jednego ze scenariuszy analizy przygotowanej przez NICE, gdzie porównano kabozantynib względem wandetanibu (analiza na podstawie wyników dla populacji ITT z badania EXAM; OS dla wandetanibu równe OS dla kabozantynibu, natomiast PFS dla wandetanibu wyznaczone w odniesieniu do grupy placebo w badaniu EXAM) uzyskano wartość ICER na poziomie 195 053 £/QALY. Również w tym przypadku nie wykazano efektywności kosztowej kabozantynibu względem wandetanibu.

Tabela 82. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	Typ analizy	Horyzont analizy	Kraj	Perspektywa	Oceniane interwencje	Źródło finansowania analizy	Wyniki/wnioski	
SMC 2015 [35]	CUA	dożywotni	Szkocja	płatnik publiczny	CAB vs BSC	x	<b>ICUR:</b> 93 141 £ / QALY <b>ΔQALY:</b> 0,71 QALY <b>ΔLY:</b> 0,9 (tj. 10,8 mies.) Terapia kabozantynibem jest nieefektywna kosztowo	
AWMSG 2014 [39]	CUA	dożywotni	Walia	płatnik publiczny	VAN vs BSC	AstraZeneca UK Ltd	<b>ICER:</b> 185 193 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=4,66; BSC=4,09 <b>LY:</b> VAN=6,65; BSC=6,01 Terapia wandetanibem jest nieefektywna kosztowo	
NICE 2017 [40]	CUA, CEA	dożywotni	Anglia	płatnik publiczny	VAN vs BSC	Model przygotowany przez Sanofi /model przygotowany przez NICE (odzwzorowanie założeń) w subpopulacji #	<b>Sanofi</b> <b>ICER:</b> 31 730,99 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=3,49; BSC=2,13 <b>LY:</b> VAN=4,84; BSC=3,10	<b>NICE (odzwzorowanie)</b> <b>ICER:</b> 31 636,28 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=3,49; BSC=2,13 <b>LY:</b> VAN=4,84; BSC=3,10
						NICE	<b>Populacja ogólna</b> <b>ICER:</b> 336 896 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=4,02; BSC=3,78 <b>LY:</b> VAN=6,65; BSC=6,01 Terapia wandetanibem jest nieefektywna kosztowo <b>Subpopulacja # \$</b> <b>ICER:</b> 65 184 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=3,46; BSC=1,82	
						NICE	<b>ICER:</b> 148 169 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=2,27; BSC=1,79 Terapia kabozantynibem jest nieefektywna kosztowo	
					CAB vs BSC	NICE	<b>ICER:</b> 148 169 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=2,27; BSC=1,79 Terapia kabozantynibem jest nieefektywna kosztowo	
					CAB vs VAN	NICE	<b>Na podstawie wyników ITT dla badania EXAM, OS dla wandetanibu równe OS dla kabozantynibu, PFS dla wandetanibu wyznaczone w odniesieniu do grupy placebo w badaniu EXAM</b> <b>ICER:</b> 195 053 £ / QALY <b>QALY:</b> VAN=2,16; CAB=2,27	

# - subpopulacja pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu oraz podwojeniem poziomu markerów CTN/CEA w okresie krótszym niż 24 miesiące (*Restricted EU population*)

\$ - analiza dla PFS=log normal, OS=Gomperts dla obu opcji; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka; użyteczność dla stanu bez progresji oraz po progresji na podstawie wyników badania Fordham 2015 (odpowiednio 0,8 oraz 0,5) (w modelu Sanofi przyjęto wartości na podstawie wyników badania ZETA - odpowiednio 0,84 oraz 0,64)

### **16.3. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)**



**Tabela 83. Koszt badania tomografii komputerowej (TK) oraz rezonansu magnetycznego (RM) - katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)**

Zakresy ASDK (kod zakresu świadczeń)	Kod świadczenia	Wykaz świadczeń rozliczanych w ramach zakresu	Wartość punktowa	Wartość [zł]
badania tomografii komputerowej (TK) (02.7220.072.02)	5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,00	169,09
	5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,00	273,91
	5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351,00	347,08
	5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365,00	360,92
	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00	189,86
	5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00	316,43
	5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00	410,36
	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	230,40
	5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00	270,94
	5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	431,13
	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00	475,63
	5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00	485,52
	5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00	557,70
	5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424,00	419,26
	5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	472,00	466,73
	5.03.00.0000085	TK: angiografia tt. Wieńcowych u pacjentów po zabiegach koronaroplastyki lub wszczepieniu by-passów	553,00	546,82
	5.03.00.0000086	TK: wirtualna kolonoskopia u pacjentów, u których warunki anatomiczne uniemożliwiają wykonanie kolonoskopii tradycyjnej	413,00	408,39
5.03.00.0000087	Badanie kardiologiczne TK (obejmuje badanie morfologii i czynności mięśnia sercowego - także ze wzmocnieniem kontrastowym	602,00	595,28	
badania rezonansu magnetycznego (RM) (02.7250.072.02)	5.03.00.0000075	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322,00	318,45
	5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	598,32
	5.03.00.0000118	MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez wzmocnienia kontrastowego	322,00	318,45
	5.03.00.0000076	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	463,00	457,89
	5.03.00.0000119	MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	598,32
	5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i zve wzmocnieniem kontrastowym	746,00	737,76
	5.03.00.0000100	MR badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	545,00	538,98
	5.03.00.0000120	MR badanie trzech odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	758,53
	5.03.00.0000101	MR badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	828,00	818,86
	5.03.00.0000121	MR badanie trzech odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 050,00	1 038,41
	5.03.00.0000102	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	685,00	677,44
	5.03.00.0000122	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767,00	758,53
	5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	969,00	958,30
	5.03.00.0000123	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 050,00	1 038,41
	5.03.00.0000105	MR badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	773,00	764,47
	5.03.00.0000077	Angiografia MR bez wzmocnienia kontrastowego	346,00	342,18
	5.03.00.0000104	Angiografia ze wzmocnieniem kontrastowym - MR	887,00	877,21
5.03.00.0000106	MR badanie czynnościowe mózgu	931,00	920,72	
5.03.00.0000081	Spektroskopia - MR	406,00	401,52	
5.03.00.0000124	MR Badanie serca - czynnościowe i morfologiczne bez wzmocnienia kontrastowego	786,00	777,32	
5.03.00.0000125	MR Badanie serca - czynnościowe i morfologiczne bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	1 073,00	1 061,15	





