



PRACOWNIA HTA

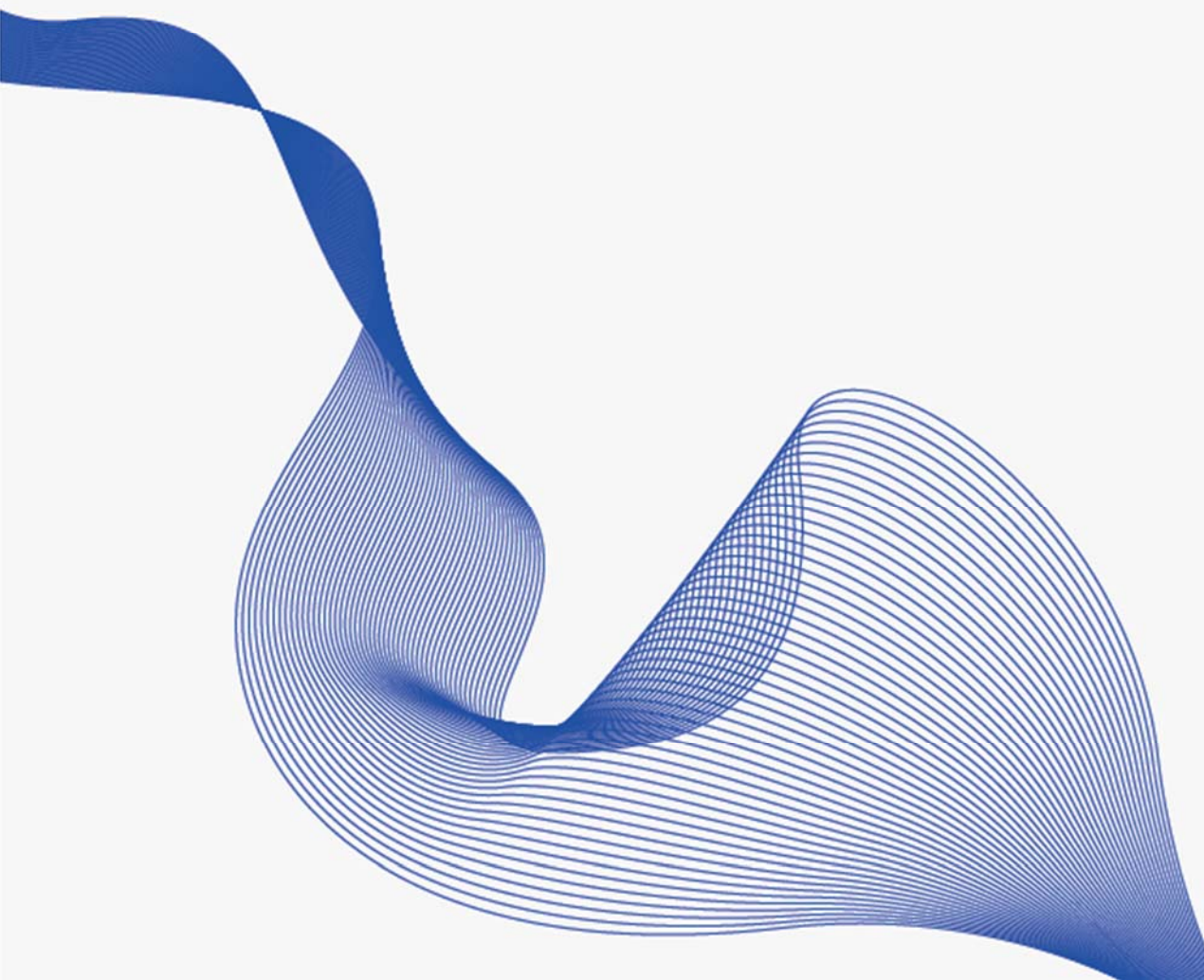
ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

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

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	5
1. Wstęp.....	6
1.1. Cel analizy	6
1.2. Zakres analizy.....	6
1.3. Problem decyzyjny	7
1.4. Problem zdrowotny	7
1.5. Oceniana interwencja i komparator oraz aktualny sposób finansowania	8
1.6. Zakładane warunki finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®.....	9
1.7. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorcy ponoszone na leczenie pacjentów z RRT.....	9
2. Metodyka analizy wpływu na budżet.....	11
2.1. Perspektywa analizy.....	11
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Dyskontowanie	12
2.4. Sposób przeprowadzenia analizy.....	12
2.5. Scenariusze i warianty analizy.....	12
2.6. Forma analizy	13
3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji.....	14
3.1. Pacjenci, u których produkt leczniczy Caprelsa® może być zastosowany (populacja docelowa)	14
3.2. Populacja, w której produkt leczniczy Caprelsa® jest obecnie stosowany	20
3.3. Populacja, w której produkt leczniczy Caprelsa® będzie stosowany przy założeniu finansowania ze środków publicznych tego leku.....	20
4. Dane wejściowe i założenia analizy.....	22
4.1. Parametry uwzględnione w analizie	22
5. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika bez RSA	25
6. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika z RSA	33
7. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz na inne sektory.....	41
8. Aspekty etyczne i społeczne	42
9. Wnioski końcowe.....	44
10. Bibliografia	45
11. Spis tabel.....	48
12. Spis rysunków	49
13. Doniesienia naukowe dotyczące populacji wykluczone z analizy	50

Wykaz skrótów i akronimów

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>)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (<i>Best supportive care</i>)
CAB	Kabozantynib (<i>Cabozantinib</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CRN	<i>The Cancer Registry of Norway</i>
CZN	Cena zbytu netto
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office of Poland</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>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (<i>National Cancer Registry</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>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RRT	Rak rdzeniasty tarczycy (<i>Medullary thyroid cancer</i>)
RSA	Instrument dzielenia ryzyka (<i>Risk Sharing Agreement</i>)
RT	Rak tarczycy (<i>Thyroid cancer</i>)
SCR	<i>The Swedish Cancer Registry</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results program of the National Cancer Institute</i>
VAN	Wandetanib (<i>Vandetanib</i>)
ZETA	Akronim badania RCT porównującego wandetanib (Caprelsa®) z placebo

Streszczenie

Cel analizy

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

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców w 2,5-letnim horyzoncie czasowym (okres: VII-XII.2019-2021) bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSA). 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® zakłada finansowanie leku Caprelsa® ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

W analizie przedstawiono wyniki dla 5 scenariuszy różniących się wielkością populacji leczonej vandetanibem oraz wielkością dziennej dawki produktu leczniczego Caprelsa®.

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT przedstawiono wyniki analizy w 3 wariantach:

- wariant najbardziej prawdopodobny,
- wariant minimalny – zakładający najniższy wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®,
- wariant maksymalny – zakładający najwyższy wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®.

Wyniki analizy i wnioski końcowe

[Redacted content]

[Redacted content]

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

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

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 [5].

W ramach analizy porównano prognozowane wydatki płatnika ponoszone w związku z leczeniem pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy w analizowanych scenariuszach różniących się wielkością populacji oraz założeniami dotyczącymi wielkości dziennej dawki produktu leczniczego Caprelsa® przy założeniu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® (scenariusz nowy) z wydatkami w przypadku braku finansowania ze środków publicznych aktywnego leczenia RRT z zastosowaniem vandetanibu w Polsce – scenariusz aktualny.

1.2. Zakres analizy

Niniejszy dokument składa się z analizy wpływu na budżet płatnika (rozdział 2-5) oraz analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (rozdział 6), a także zestawienia aspektów etycznych i społecznych związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Caprelsa® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (rozdział 8).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została opracowana zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT [1] i spełnia wymagania dotyczące analiz wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [3] 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 żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [2].

1.3. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [5] jasno sprecyzowano badaną interwencję – wandetanib (produkt leczniczy Caprelsa®), stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe):

Populacja: dorośli pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z obecną mutacją w genie RET.

Interwencja: **wandetanib** – produkt leczniczy Caprelsa®, podawany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania (w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. *Medullary Thyroid Cancer* - MTC). Zalecana dawka leku to jedna tabletkę 300 mg podawana raz na dobę (z możliwością dostosowania dawki leku zgodnie z zasadami dawkowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Caprelsa®).

Komparator: **brak leczenia** (brak aktywnej interwencji / BSC - *Best Supportive Care*), będący obecnie tzw. istniejącą praktyką w analizowanej populacji

Wyniki: inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®.

1.4. 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 [5].

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 [5].

1.5. Oceniana interwencja i komparator oraz aktualny sposób finansowania

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), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [5].

W Polsce dostępne są dwa produkty lecznicze zarejestrowane do stosowania w ocenianym wskazaniu - Caprelsa® (wandetanib; VAN) oraz Cometriq® (kabozantynib; CAB). Oba leki to inhibitory kinazy tyrozynowych. Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [5]. 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 tego leku 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.

Do dnia 27 lutego 2018 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na pokrycie kosztów leczenia wandetanibem (produkt leczniczy Caprelsa®) w ramach RDTL w przypadku czterech wniosków wystawionych dla czterech indywidualnych pacjentów. Dodatkowo w przypadku jednego wniosku o pokrycie kosztów leku Caprelsa® w ramach RDTL postępowanie jest w toku (pismo Ministra Zdrowia

nr PLD.46434.1157.2018.AK w odpowiedzi na pytania zawarte we wniosku o udostępnienie informacji publicznej).

1.6. Zakładane warunki finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Caprelsa® zakładają finansowanie tego leku ze środków publicznych w ramach programu lekowego (zgodnie z art. 6 ust 8 oraz art. 14 ust 1 pkt. 1 Ustawy o refundacji [3]).

Zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 marca 2018 r. [4], brak jest produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych, które mogłyby stanowić aktywną terapię w analizowanej populacji. Brak jest zatem aktualnie istniejącej grupy limitowej, do której produkt leczniczy Caprelsa® mógłby zostać włączony.

Art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji dotyczy utworzenia odrębnej grupy limitowej, w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, natomiast pkt 3 dotyczy utworzenia odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, ze względu na to, że wnioskowana technologia – produkt leczniczy Caprelsa®, jest nową, nierefundowaną dotychczas substancją czynną oraz brak jest aktualnie finansowanego ze środków publicznych leku posiadającego inną nazwę międzynarodową, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji).

Mając powyższe na uwadze, w analizie założono, że zostanie utworzona nowa grupa limitowa dla wandetanibu w leczeniu RRT (kategoria dostępności: program lekowy oraz poziom odpłatności: bezpłatnie).

1.7. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorcy ponoszone na leczenie pacjentów z RRT

Do 2017 roku żadna z zarejestrowanych aktywnych interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu (wandetanib i kabozantynib) nie była finansowana ze środków publicznych w Polsce. Z tego względu

roczne wydatki płatnika na leczenie RRT z zastosowaniem aktywnej terapii wynosiły 0 zł w każdym roku.

Pod koniec 2017 roku umożliwiono zastosowanie u jednego pacjenta terapii produktem leczniczym Caprelsa® w ramach ratunkowego dostępu do technologii leczniczej (Opinia Rady Przejrzystości nr 388/2017 z dnia 28 listopada 2017 r.; Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 13/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r.). W ramach RDTL leczenie tym lekiem jest bezpłatne dla pacjenta. Od tego czasu wydano łącznie 4 zgody na terapię produktem leczniczym Caprelsa® w ramach RDTL (stan na dzień 27 lutego 2018 r.).

Najprawdopodobnie aktualnie płatnik publiczny ponosi wydatki w związku z RDTL z zastosowaniem produktu Caprelsa® dla czterech pacjenta. Zgody na leczenie dla każdego z pacjentów zostały wydane na 3-miesięczną terapię tj. maksymalnie 90 tabletek wandetanibu w dawce 300 mg (produkt leczniczy Caprelsa®) przy założeniu, że pacjent stosuje lek w dawce 300 mg na dzień (rozdział 0). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo obecnie płatnik publiczny ponosi koszty leczenia objawowego i paliatywnego oraz monitorowania pacjentów w ocenianym stanie klinicznym. Koszty te są równe kosztom oszacowanym dla scenariusza aktualnego w analizie wpływu na budżet (rozdział 5).

2. Metodyka analizy wpływu na budżet

2.1. Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT odnośnie do przeprowadzania oceny technologii medycznych analizę wpływu na budżet 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).

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii. Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Zgodnie natomiast z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet to perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Uwzględniając datę złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Caprelsa® oraz szacowany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin uruchomienia programu lekowego dla produktu leczniczego Caprelsa® przyjęto 1 lipiec 2019 roku. W niniejszej analizie przyjęto 2,5-letni horyzont czasowy (przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od początku lipca 2019 r. do końca grudnia 2021 r.). Podstawę prowadzenia gospodarki finansowej NFZ stanowi roczny plan finansowy NFZ, który co do zasady powinien być zrównoważony w zakresie przychodów i kosztów. Przyjęcie 2,5-letniego horyzontu analizy uwzględnia kontraktowanie przez NFZ świadczeń na cały rok, mimo że pierwsza decyzja MZ o finansowaniu ze środków publicznych nowego produktu leczniczego wydawana jest na okres 2 lat (w analizowanym przypadku, zakładając rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych leku Caprelsa® od 1 lipca 2019 r., koniec obowiązywania decyzji nastąpi z dniem 30 czerwca 2021 roku).

W modelu założono stopniowy napływ kohorty do programu lekowego, rozpoczynając od 1 lipca 2019 roku.

2.3. Dyskontowanie

Analiza wpływu na budżet płatnika przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, dlatego nie zastosowano dyskontowania kosztów [1].

2.4. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową zgodnie z projektem programu lekowego;
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej, w tym przeprowadzono prognozę liczebności populacji do 2021 roku;
3. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w 2,5 kolejnych latach związane z leczeniem RRT dla scenariusza aktualnego (brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®) oraz scenariusza nowego w zdefiniowanej populacji (finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa®);
4. Obliczono wydatki inkrementalne – różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu aktualnym (dodatnie wartości wydatków inkrementalnych wskazują na wzrost wydatków płatnika);
5. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów analizy.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki modelu ekonomicznego opisanego w analizie ekonomicznej [7].

2.5. Scenariusze i warianty analizy

W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych aktywnego leczenia raka rdzeniastego tarczycy z zastosowaniem wandetanibu (scenariusz nowy) z aktualną sytuacją, w której żadna z aktywnych terapii nie jest finansowana ze środków publicznych (scenariusz aktualny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono 5 scenariuszy różniących się wielkością populacji docelowej, a także założeniami dotyczącymi wielkości dziennej dawki produktu leczniczego Caprelsa® stosowanej u pacjentów z RRT. W analizie nie analizowano potencjalnego wpływu zmiany wartości innych parametrów, ponieważ, tak jak wykazano w analizie ekonomicznej, w przypadku ocenianej technologii koszt leku stanowi zdecydowaną większość kosztów całkowitych.

Tabela 1. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika

Scenariusz	Populacja docelowa w kolejnych latach (rozdział 4.1.1)	Dzienna dawka wandeetanibu (rozdział 0)
Scenariusz 1	średnia	średnia
Scenariusz 2	minimalna	
Scenariusz 3	maksymalna #	
Scenariusz 4	średnia	minimalna
Scenariusz 5		maksymalna

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

Dodatkowo zgodnie z wymogami Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [2] oraz Wytycznymi AOTMiT [1] przedstawiono 3 warianty:

- wariant najbardziej prawdopodobny (przy założeniu wartości wszystkich parametrów na poziomie podstawowym / średnim),
- wariant minimalny – zakładający najniższy wzrost wydatków płatnika pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa[®],
- wariant maksymalny – zakładający najwyższy wzrost wydatków płatnika pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa[®].

2.6. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – dokumentu w formacie MS Word 2016 oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenia prognozowanych wydatków płatnika na leczenie populacji docelowej w analizowanym wskazaniu. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji

3.1. Pacjenci, u których produkt leczniczy Caprelsa® może być zastosowany (populacja docelowa)

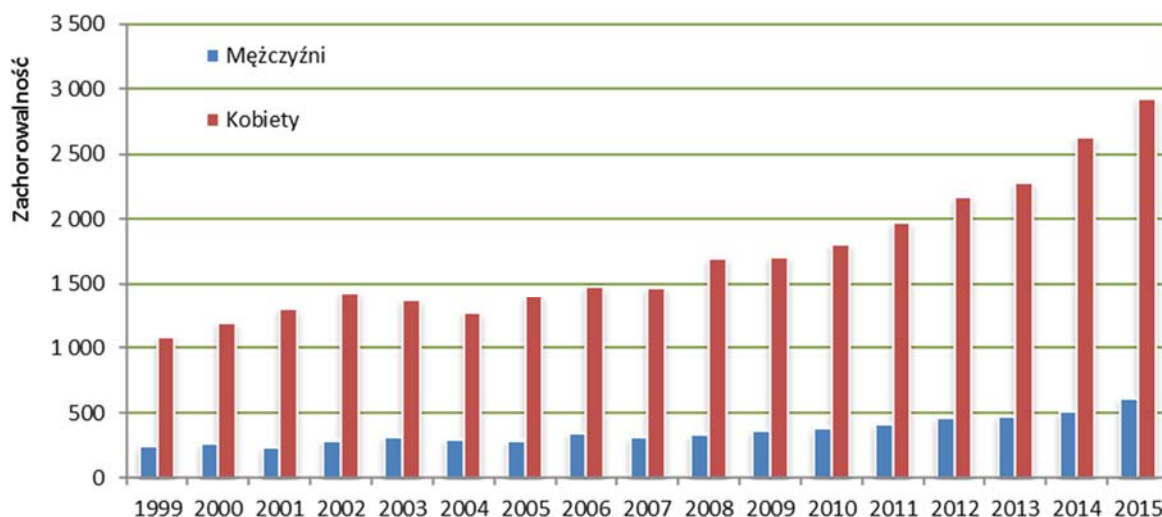
3.1.1. Zapadalność na raka tarczycy w Polsce

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W ramach niniejszej analizy w pierwszej kolejności oszacowano prognozowaną liczbę osób z rakiem tarczycy w Polsce w latach 2016-2021. Dane dotyczące liczby zachorowań na raka tarczycy (ICD-10: C73) oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) (dane dotyczące zachorowalności w latach 1999-2015) [8] jako najbardziej wiarygodnego źródła danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 roku w Polsce odnotowano 3 529 zachorowania na raka tarczycy (2 924 u kobiet oraz 605 u mężczyzn). Na rysunku poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowalności na raka tarczycy w latach 1999-2015 (Rysunek 1).

Rysunek 1. Zachorowalność na raka złośliwego tarczycy (C73) w latach 1999-2015 (na podstawie danych KRN)



Prognoza na lata 2016-2021 przeprowadzona w ramach niniejszej analizy wskazuje, że rak tarczycy będzie diagnozowany najprawdopodobniej u [REDACTED] (Tabela 2).

Tabela 2. Prognoza na lata 2016-2021 dotycząca liczby zachorowań na raka tarczycy w Polsce na podstawie danych KRN

Lata	Prognoza		
	2016	2017	2018
2016			
2017			
2018			
2019			
2020			
2021			

3.1.2. Udział pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono polskich danych o liczbie pacjentów z RRT lub odsetku pacjentów z RRT w populacji chorych na raka tarczycy. Przy wyszukiwaniu odnaleziono 46 publikacji, które wstępnie zakwalifikowano do analizy. Na podstawie oceny pełnych tekstów 7 prac włączono do analizy, natomiast odrzucono 39 publikacji (wykaz doniesień naukowych niewłączonych do analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdziale 13 - Tabela 28).

Do oszacowania populacji pacjentów z RRT w Polsce wykorzystano odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące odsetka pacjentów z RRT w grupie pacjentów z rakiem tarczycy na podstawie wyników rejestrów: SEER (Gilland 1997 [13], Hundahl 1998 [14], Enewold 2009 [10] oraz Aschebrook-Kilfoy 2011 [20]), SCR (Bergholm 1990 [11]) oraz CRN (Frich 2001 [12]) a także rejestru Vermont Department of Health (Hanley 2015 [19]).

W Tabeli 3 zestawiono charakterystykę badań włączonych do oszacowania udziału pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy.

Tabela 3. Charakterystyka badań epidemiologicznych włączonych do analizy dla oszacowania udziału RRT w RT

Badanie	Kraj	Rejestr	Lata	Liczba pacjentów
Gilland 1997 [13]	USA	SEER	1973-1991	15 698
Hundahl 1998 [14] #	USA	SEER	1985-1995	53 856
Enewold 2009 [10]	USA	SEER	1980-2005	48 403
Bergholm 1990 [11]	Szwecja	SCR	1959-1981	126
Frich 2001 [12]	Norwegia	CRN	1960-1995	1 025
Hanley 2015 [19]	USA	Vermont Department of Health	1994-2007	x
Aschebrook-Kilfoy 2011 [20]	USA	SEER	1992-2006	43 644

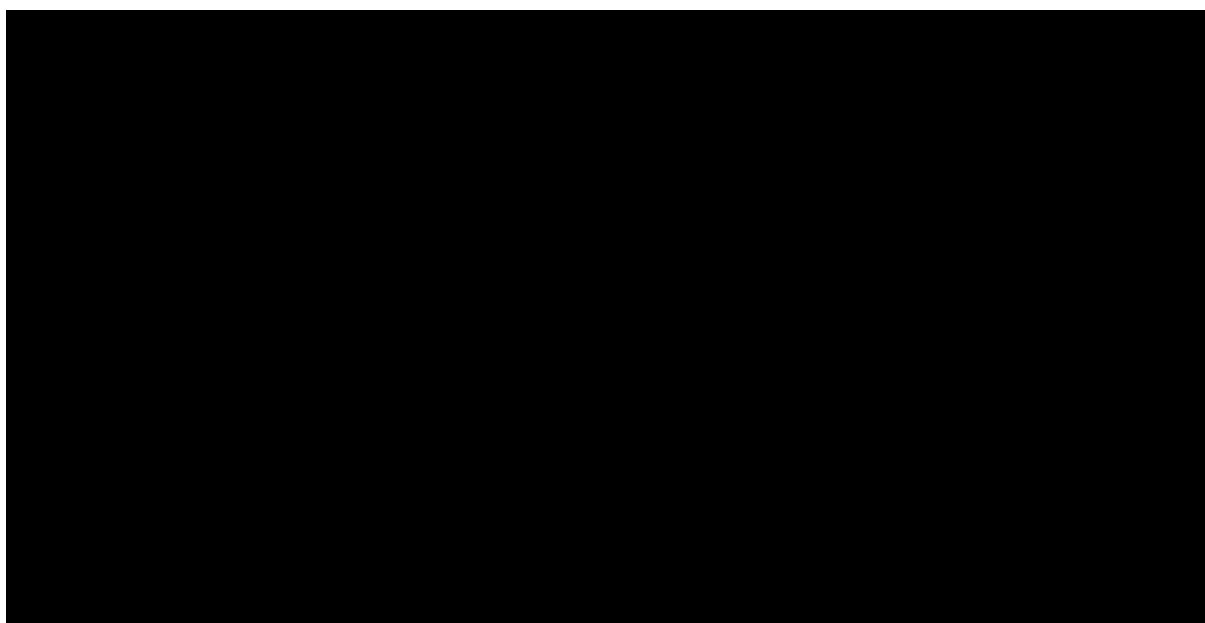
Poniżej na rysunku (Rysunek 2) przedstawiono wyniki 7 odnalezionych opracowań. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszej analizie udział pacjentów z RRT w grupie pacjentów z rakiem tarczycy przyjęto na podstawie średniej wyników z 7 włączonych do analizy badań. Oszacowano, że odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z rakiem tarczycy [REDACTED]. Należy wskazać, że podobne założenia co do tego parametru przyjęto w analizie NICE dla inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu RRT [9], w której odsetek ten ustalono na poziomie około 3%.

Rysunek 2. Odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z RT



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

Tabela 4. Oszacowanie liczby zachorowań na RRT w Polsce w latach 2019-2021

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

3.1.3. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT

Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy przyjęto na podstawie danych z 4 badań prezentujących wyniki z bazy SEER, w której oceniano stan zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (Gilland 1997 [13], Hundahl 1998 [14], Roman 2006 [15] oraz Aschebrook-Kilfoy 2011 [20]).

[Redacted text]

[Redacted text] (Tabela 5).

Tabela 5. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT

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

3.1.4. Odsetek pacjentów z nowotworem postępującym i objawowym

W badaniu Chougnat 2015 [16] przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z RRT we Francji z zastosowaniem wandetanibu w ramach tymczasowego pozwolenia (*temporary use authorization*) w okresie od sierpnia 2010 roku do lutego 2012 roku (18 miesięcy). W badaniu uczestniczyło 60 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do terapii wandetanibem zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL.

[Redacted text]

[Redacted text] Tabela 6).

Tabela 6. Odsetek pacjentów z RRT postępującym i objawowym

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

3.1.5. Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów w populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dotyczące oszacowania populacji docelowej – przypadki nowozdiagnozowane, przeprowadzonego na podstawie założeń opisanych w rozdziałach powyżej.

Tabela 7. Oszacowanie liczby nowozdiagnozowanych pacjentów w populacji docelowej

3.1.6. Chorobowość – rak rdzeniasty tarczycy

[Redacted text block]

3.1.7. Odsetek pacjentów mutacją genu RET (RET+)

Odsetek pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym RRT z obecnością mutacji genu RET (populacja RET+) wynosi w zależności od odnalezionej źródła danych od 79,4% do 95,8% (średnio 89,2%). W

niniejszej analizie w scenariuszu podstawowym przyjęto odsetek 90% na podstawie wyników najnowszego badania Romei 2018 [64]. W scenariuszu maksymalnym nie zawężono natomiast populacji do pacjentów z potwierdzoną mutacją RET+, uwzględniając wszystkich pacjentów bez względu na status mutacji genu RET. Scenariusz ten odzwierciedla populację chorych zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego aktualnego na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją. Dodatkowo należy zaznaczyć, że mutacje RET rozkładają się w poszczególnych komórkach heterogenicznie. Co więcej eksperci wskazują na ograniczenia metody oznaczenia statusu mutacji genu RET, w tym m.in. trudności z właściwym pobraniem materiału do badań genetycznych, wpływające na prawdopodobieństwo wykrycia mutacji genu RET u pacjentów, u których ta mutacja występuje. Uwzględniając powyższe, zasadnym jest przeprowadzenie analizy dla populacji pacjentów niezależnie od wyniku oznaczenia mutacji genu RET.

Tabela 8. Odsetek pacjentów z RRT z mutacją RET (RET+)

Źródło	Odsetek pacjentów z RET+	Komentarz
AWA Cometriq [60]	95%	Ekspert 4 (Tabela 1. str. 10)
EXAM [61]	79,4%	zakładając takie samo rozłożenie RET pozyt. / negat. w RET nieznanym
ZETA [62]	95,8%	zakładając takie samo rozłożenie RET pozyt. / negat. w RET nieznanym
Romei 2016 [63]	85,7%	zaawansowany i przerzutowy RRT
Romei 2018 [64]	około 90%	zaawansowany i przerzutowy RRT

3.1.8. Podsumowanie

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

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

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej - podsumowanie

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

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

3.2. Populacja, w której produkt leczniczy Caprelsa® jest obecnie stosowany

Produkt leczniczy Caprelsa® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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.

Do dnia 27 lutego 2018 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na pokrycie kosztów leczenia wandetanibem (produkt leczniczy Caprelsa®) w ramach RDTL w przypadku czterech wniosków wystawionych dla czterech indywidualnych pacjentów. Dodatkowo w przypadku jednego wniosku o pokrycie kosztów leku Caprelsa® w ramach RDTL postępowanie jest w toku (pismo Ministra Zdrowia nr PLD.46434.1157.2018.AK w odpowiedzi na pytania zawarte we wniosku o udostępnienie informacji publicznej).

Szacowana populacja pacjentów, w której produkt leczniczy Caprelsa® jest obecnie stosowany i finansowany ze środków publicznych w ramach RDTL wynosi 4 pacjentów. Dodatkowo pacjenci mogą być leczeni wandetanibem w ramach badań klinicznych.

3.3. Populacja, w której produkt leczniczy Caprelsa® będzie stosowany przy założeniu finansowania ze środków publicznych tego leku

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której produkt leczniczy Caprelsa® będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją tego leku i finansowaniu ze środków publicznych leczenia w ramach programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tabela 10. Wielkość populacji, w której produkt leczniczy Caprelsa® będzie stosowany przy założeniu finansowania ze środków publicznych

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

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

4. Dane wejściowe i założenia analizy

4.1. Parametry uwzględnione w analizie

Do parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie należą:

- wielkość populacji, u której można zastosować terapię wandetanibem,
- założenia dotyczące kalkulacji parametrycznych modeli przeżycia dla OS i PFS,
- koszt cyklu terapii wandetanibem,
- koszt wydania wandetanibu (koszt wizyt ambulatoryjnych),
- koszt kwalifikacji i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszt monitorowania BSC,
- koszt leczenia objawowego,
- koszt leczenia paliatywnego w ostatnim okresie życia pacjenta,
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki modelu ekonomicznego opisanego w analizie ekonomicznej [7].

4.1.1. Wielkość populacji i warianty populacyjne analizy

W rozdziale 3.1.7 oszacowano wielkość populacji, w której można zastosować terapię wandetanibem. Dane te zestawiono również poniżej (Tabela 11).

Tabela 11. Wielkość populacji, u której można zastosować terapię wandetanibem (wartości przyjęte w analizie)

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

4.1.2. Koszt produktu leczniczego Caprelsa®

4.1.3. Zestawienie kosztów

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

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

Metodyka oszacowania kosztów wykorzystanych w ocenie leczenia pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy została przedstawiona w analizie ekonomicznej [7]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet płatnika.

Tabela 14. Koszty leczenia RRT wykorzystane w analizie wpływu na budżet

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

- perspektywa płatnika publicznego (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców)

5.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz na inne sektory

Podjęcie decyzji o finansowaniu leczenia pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z zastosowaniem produktu leczniczego Caprelsa® w ramach programu lekowego ze środków publicznych w Polsce nie będzie powodowało wzrostu wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych z RRT nie wpłynie również znacząco na zmniejszenie tych wydatków (ewentualnie niewielki wpływ na zmniejszenie wydatków w sektorze zabezpieczenia społecznego, w tym ubezpieczeń społecznych – zmniejszenie wydatków związanych z absencją chorobową i niezdolnością do pracy).

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® nie będzie skutkowało koniecznością dodatkowego przeszkolenia personelu medycznego, opracowania nowych wytycznych klinicznych ani zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania produktu Caprelsa® nie różnią się od tych stosowanych w przypadku innych leków podawanych w ramach leczenia onkologicznego w programach lekowych.

8. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej zestawiono aspekty etyczne i społeczne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu produktu leczniczego Caprelsa® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych wadetanibu spowoduje wygenerowanie korzyści zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Biorąc pod uwagę przewidywaną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia, w przypadku finansowania produktu leczniczego Caprelsa® ze środków publicznych, spodziewane jest uzyskanie znacznej korzyści w wąskiej grupie osób.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów i aspektów etycznych związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu z wyjątkiem ograniczenia populacji do pacjentów z obecnością mutacji w genie RET.

Tabela 27. Podsumowanie aspektów etycznych i społecznych

Ocena pozytywnej decyzji o finansowaniu wadetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) ze środków publicznych w świetle aspektów etycznych	
czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Świadczenie będą otrzymywali wszyscy pacjenci z agresywnym i objawowym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, zatem wyłącznie pacjenci RET+.
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	Z leczenia zostaną wykluczeni pacjenci RET- oraz chorzy z niepotwierdzonym pozytywnym statusem mutacji w genie RET
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?	Spodziewane jest uzyskanie znacznej korzyści w wąskiej grupie osób.
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	Tak. Brak jest obecnie innych aktywnych terapii leczenia RRT.
Ocena pozytywnej decyzji o finansowaniu aktywnego leczenia RRT wadetanibem (produkt leczniczy Caprelsa®) ze środków publicznych w świetle aspektów społecznych	
wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Świadomość finansowania ze środków publicznych aktywnego leczenia RRT może poprawić jakość życia pacjentów. Obecnie pacjenci znajdujący się w ocenianym stanie klinicznym pozbawieni są leczenia. Poziom satysfakcji pacjentów z brakiem potwierdzonej mutacji w genie RET ulegnie obniżeniu.
groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Nie
powoduje lub zmienia stygmatyzację	Nie
wywołuje lęk	Nie

powoduje dylematy moralne	Nie
stwarza problemy dotyczące płci lub rodzinne	Nie
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Analogicznie jak w przypadku innego leczenia onkologicznego.
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Analogicznie jak w przypadku innego leczenia onkologicznego.
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Analogicznie jak w przypadku innego leczenia onkologicznego.

9. Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych wandetanibu (produkt leczniczy Caprelsa®) w ramach wnioskowanego programu lekowego u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy skutkować będzie umiarkowanym wzrostem wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych lat od uruchomienia programu.

Wandetanib jest jedną z dwóch zarejestrowanych do stosowania opcji aktywnego leczenia raka rdzeniastego tarczycy, jednak aktualnie żadna z tych opcji nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® w ramach programu lekowego umożliwi wszystkim pacjentom z RRT w ocenianym stopniu zaawansowania choroby dostęp do aktywnego leczenia tej choroby. Pozytywna decyzja o stosowaniu leczenia lekiem Caprelsa® w ramach RDTL była pierwszym krokiem w kierunku udostępnienia pacjentom aktywnego i skutecznego leczenia RRT. Uruchomienie programu lekowego dla wandetanibu umożliwi zatem również kontynuację leczenia pacjentom objętym obecnie terapią produktem leczniczym Caprelsa® w ramach RDTL bez konieczności cyklicznego występowania do Ministra Zdrowia z wnioskiem o finansowanie tej terapii.

[Redacted text block]

W ramach analizy nie zidentyfikowano problemów natury etycznej czy też społecznej z wyjątkiem ograniczenia populacji do pacjentów z obecnością mutacji w genie RET. Realizacja programu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

10. 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 [dostęp: 15.01.2018]
2. 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)
3. 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.)
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. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
5. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków 2018 r.
6. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków 2018 r.
7. Pracownia HTA. Analiza ekonomiczna. Wandetanib (Caprelsa®) w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Kraków 2018 r.
8. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie - <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 01.02.2018]
9. 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>
10. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):784-91.
11. Bergholm U, Adami HO, Telenius-Berg M, Johansson H, Wilander E. Incidence of Sporadic and Familial Medullary Thyroid Carcinoma in Sweden 1959 Through 1981: A nationwide study in 126 patients, *Acta Oncologica* 1990;29(1):9-15
12. Frich L, Glatte E, Akslen LA. Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Feb;10(2):113-7
13. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer.* 1997 Feb 1;79(3):564-73.
14. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2638-48.
15. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006 Nov 1;107(9):2134-42.
16. Chougnat CN, Borget I, Lebouilleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid.* 2015 Apr;25(4):386-91
17. GUS. Stan na 31.12.2012 r. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>.
18. Liczebność populacji Francji na rok 2012 na podstawie danych z The National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926> [dostęp: 11.01.2018]
19. Hanley JP, Jackson E, Morrissey LA, Rizzo DM, Sprague BL, et al. Geospatial and Temporal Analysis of Thyroid Cancer Incidence in a Rural Population. *Thyroid.* 2015 Jul;25(7):812-22
20. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid.* 2011 Feb;21(2):125-34
21. Vlček P, Nováková D, Katra R. [Thyroid carcinomas: the present view on diagnostics and therapy]. [Article in Czech]. *Vnitr Lek.* 2017 Fall;63(9):572-579
22. Ukekwe FI, Olusina DB, Okere PCN. Patterns of Thyroid Cancers in Southeastern Nigeria: A 15 Year Histopathologic Review (2000-2014). *J Clin Diagn Res.* 2017 Aug;11(8):EC16-EC19

23. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun;31(3):335-347
24. Resende de Paiva C, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Front Oncol.* 2017 Apr 10;7: 53.
25. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):151-160
26. Tormey WP, Byrne B, Hill AD, Sherlock M, Thompson CJ. Should serum calcitonin be routinely measured in patients presenting with thyroid nodule? *Minerva Endocrinol.* 2017 Dec;42(4):306-310
27. Mohammadi M, Hedayati M. A Brief Review on The Molecular Basis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Cell J.* 2017 Winter;18(4):485-492
28. Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, Havlena JA, Sippel RS, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery.* 2017 Jan;161(1):137-146
29. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid Cancer: Risk-Stratified Management and Individualized Therapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5012-5021
30. Qu N, Shi RL, Lu ZW, Liao T, Wen D, et al. Metastatic lymph node ratio can further stratify risk for mortality in medullary thyroid cancer patients: A population-based analysis. *Oncotarget.* 2016 Oct 4;7(40):65937-65945
31. Kim BH, Kim IJ. Recent Updates on the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Sep;31(3):392-399
32. Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón, et al. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). *Clin Transl Oncol.* 2016 Aug;18(8):769-75
33. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015; 204:61-90
34. Tiedje V, Ting S, Dralle H, Schmid KW, Führer D. [Medullary thyroid carcinoma].[Article in German]. *Internist (Berl).* 2015 Sep;56(9):1019-31.
35. Jung KY, Kim SM, Yoo WS, Kim BW, Lee YS, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Apr;84(4):587-97.
36. Jovanovic R, Kostadinova-Kunovska S, Janevska V, Bogoeva B, Spasevska L, et al. Novel RET mutations in macedonian patients with medullary thyroid carcinoma: genotype-phenotype correlations. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015;36(1):93-107.
37. Ho AS, Wang L, Palmer FL, Yu C, Toset A, et al. Postoperative Nomogram for Predicting Cancer-Specific Mortality in Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Aug;22(8):2700-6.
38. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit.* 2013; 19:49-53.
39. Mazeh H, Sippel RS. Surgical management of medullary thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.* 2012 Dec;37(4):329-34.
40. Lupone G, Antonino A, Rosato A, Zenone P, Iervolino EM, et al. Surgical strategy for the treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: our experience. *G Chir.* 2012 Nov-Dec;33(11-12):395-9.
41. Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res.* 2013 Jan-Mar;752(1):36-44
42. Ito Y, Kihara M, Hirokawa M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Validity of 6(th) edition of UICC TNM classification system for medullary thyroid carcinoma: a proposal for intraoperative evaluation of T category. *Endocr J.* 2012;59(5):407-16
43. Costanzo M, Marziani A, Papa V, Arcerito MC, Cannizzaro MA. Simultaneous medullary carcinoma and differentiated thyroid cancer. Case report. *Ann Ital Chir.* 2010 Sep-Oct;81(5):357-60
44. Gkountouvas A, Nikas M, Chatjimarkou F, Thomas D, Georgiadis P, Kaldrimidis P. Thyroid cancer in Greece. A tertiary center experience. *J BUON.* 2010 Oct-Dec;15(4):674-8
45. Abraham DT, Low TH, Messina M, Jackson N, Gill A, et al. Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jan;18(1):219-25
46. Pinchot SN, Kunnimalaiyaan M, Sippel RS, Chen H. Medullary thyroid carcinoma: targeted therapies and future directions. *J Oncol.* 2009; 2009:183031. doi: 10.1155/2009/183031. Epub 2009 Dec 24.
47. Misso C, Calzolari F, Puxeddu E, Lucchini R, Monacelli M, et al. Surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: strategy and outcome. *G Chir.* 2008 Nov-Dec;29(11-12):475-8.

48. Ito Y, Miyauchi A, Yabuta T, Fukushima M, Inoue H, et al. Alternative surgical strategies and favorable outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma in Japan: experience of a single institution. *World J Surg*. 2009 Jan;33(1):58-66
49. Dora JM, Canalli MH, Capp C, Puñales MK, Vieira JG, Maia AL. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid*. 2008 Aug;18(8):895-9
50. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. [Medullary thyroid carcinoma]. [Article in French]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Oct;68(5):325-31
51. Gülben K, Berberoğlu U, Boyabatlı M. Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2006 Jan;30(1):84-90.
52. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanagh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V, et al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. *Med Princ Pract*. 2005 Nov-Dec;14(6):396-400.
53. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):156-62.
54. Jin GP, Meng ZZ, Luo RH, Yang H, Yu SG. [Childhood and adolescent thyroid carcinoma: a clinical analysis of 86 cases]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2004 Jan;26(1):49-51.
55. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. *Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*. *Langenbecks Arch Surg*. 1998 Oct;383(5):334-6.
56. Agrawal S, Rao RS, Parikh DM, Parikh HK, Borges AM, Sampat MB. Histologic trends in thyroid cancer 1969-1993: a clinico-pathologic analysis of the relative proportion of anaplastic carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol*. 1996 Dec;63(4):251-5.
57. Oh CM, Jung KW, Won YJ, Shin A, Kong HJ, Lee JS. Age-Period-Cohort Analysis of Thyroid Cancer Incidence in Korea. *Cancer Res Treat*. 2015;47(3):362-369
58. Ezaki H, Ebihara S, Fujimoto Y, Iida F, Ito K, et al. Analysis of Thyroid Carcinoma Based on Material Registered in Japan during 1977-1986 with Special Reference to Predominance of Papillary Type. *Cancer* 1992;70(4): 808-813
59. Finny P, Jacob JJ, Thomas N, Philip J, Rajarathnam S, Oommen R, et al. Medullary thyroid carcinoma: a 20-year experience from a centre in South India. *ANZ J Surg*. 2007 Mar;77(3):130-4.
60. Analiza weryfikacyjna 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)
61. EXAM - Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 31:3639-3646
62. ZETA - Wells SA, 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
63. Romei C, Casella F, Tacito A, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet* 2016;53:729–734
64. Romei C, Ciampi R, Casella F, et al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget*, 2018;9(11): 9875-9884

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Zachorowalność na raka złośliwego tarczycy (C73) w latach 1999-2015 (na podstawie danych KRN)	14
Rysunek 2. Odsetek pacjentów z RRT w populacji pacjentów z RT	16
Rysunek 3. Wydatki inkrementalne ogółem z perspektywy płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® w leczeniu pacjentów z RRT (wyniki bez RSA)	26
Rysunek 4. Wydatki ogółem oraz wydatki na produkt leczniczy Caprelsa® z perspektywy płatnika publicznego - wariant bazowy (wyniki bez RSA)	26
Rysunek 5. Wydatki inkrementalne ogółem z perspektywy płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Caprelsa® w leczeniu pacjentów z RRT (wyniki z RSA)	34
Rysunek 6. Wydatki ogółem oraz wydatki na produkt leczniczy Caprelsa® z perspektywy płatnika publicznego - wariant bazowy (wyniki z RSA)	34

13. Doniesienia naukowe dotyczące populacji wykluczone z analizy

Tabela 28. Badania dotyczące populacji docelowej wykluczone z analizy

Badanie	Wartość	Przyczyny wykluczenia
Vlcek 2017 [21]	1-2%	Artykuł w języku czeskim
Ukekwe 2017 [22]	4,9%	Na podstawie wycinków biopsji
Hadoux 2017 [23]	3%	Brak podania źródła
Resende de Paiva 2017 [24]	5-8%	Badanie wtórne, odwołanie m.in. do Hundahl 1998 [14]
Konstantinidis 2017 [25]	1-2%	Badanie wtórne; odwołanie m.in. do Wells 2015, Roman 2006, Veiga 2013
Tormey 2017 [26]	2,05%	Tylko abstrakt
Mohammadi 2017 [27]	5-10%	Badanie wtórne. Odwołuje się do innych badań.
Randle 2017 [28]	5%	Badanie wtórne; odwołanie do Kebebew 2000, Gilland 1997
Raue 2016 [29]	6,7%	Brazylia, jeden ośrodek, pacjenci leczeni operacyjnie w latach 2009-2014
Qu 2016 [30]	5-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Kim 2016 [31]	0,6%	Badanie wtórne. Odwołanie do Oh 2014
Grande 2016 [32]	<5%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Raue 2015 [33]	x	Dostępny tylko abstrakt
Tiedje 2015 [34]	3-5%	Dostępny tylko abstrakt
Jung 2016 [35]	3-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Jovanovic 2015 [36]	2-10%	Dostępny tylko abstrakt
Ho 2015 [37]	5%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Dong 2013 [38]	x	Brak danych dla RRT
Mazeh 2012 [39]	6-8%	Dostępny tylko abstrakt
Lupone 2012 [40]	5-9%	Dostępny tylko abstrakt
Figlioli 2013 [41]	5-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Ito 2012 [42]	1,4%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Costanzo 2010 [43]	5-10%	Dostępny tylko abstrakt
Gkoutouvas 2010 [44]	4%	Dostępny tylko abstrakt
Abraham 2011 [45]	5-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Pinchot 2009 [46]	5%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Misso 2008 [47]	5-9%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Ito 2009 [48]	1,4%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Dora 2008 [49]	3,5%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Niccoli-Sire 2007 [50]	5-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Gulben 2006 [51]	3-10%	Badanie wtórne. Odwołanie do innych badań
Larijani 2005 [52]	6,2%	Badanie na populacji Irańskiej
Reynolds 2005 [53]	x	Brak populacji RRT
Jin 2004 [54]	x	Populacja dzieci
Raue 1998 [55]	x	Dostępny tylko abstrakt
Agrawal 1996 [56]	7,5%	Indie, jeden ośrodek, pacjenci leczeni operacyjnie w latach 1969-1993
Oh 2014 [57]	0,5%	Korea, 1977-2001

Badanie	Wartość	Przyczyny wykluczenia
Ezaki 1992 [58]	1,4%	Japonia, 1977-1986 (ok.27% RT)
Finny 2007 [59]	2,5%	Indie (1982-2002), jeden ośrodek, 40 pacjentów