

Analiza Ekonomiczna

Nexavar[®] (sorafenib)

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

- brodawkowatego
- pęcherzykowatego
- oksyfilnego (z komórek Hürthle'a)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lipca 2019 r.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	16
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparatory	17
2.4 Efekty zdrowotne	18
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nexavar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	21
3.1 Metodyka	21
3.1.1 Cel	21
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
3.1.4 Źródła danych wtórnych	22
3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	23
4 Metodyka analizy ekonomicznej	26
4.1 Strategia analityczna	26
4.2 Technika analityczna	27
4.1 Perspektywa analizy	28
4.2 Horyzont czasowy	28
4.3 Długość cyklu modelu	29
4.4 Dyskontowanie	29
4.5 Schemat modelu	29
4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	31
4.6.1 Efektywność kliniczna	32
4.6.1.1 Modelowanie przeżycia	32

4.6.1.1.1	Przeżycie całkowite (OS)	33
4.6.1.1.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	39
4.6.1.1.3	Czas trwania leczenia (ToT).....	43
4.6.2	Użyteczności stanów zdrowia.....	44
4.6.2.1	Przegląd systematyczny użyteczności	44
4.6.2.2	Ocena użyteczności w badaniu <i>DECISION</i>	47
4.6.3	Analiza kosztów	49
4.6.3.1	Koszty lekowe sorafenibu	49
4.6.3.2	Koszt podania sorafenibu.....	51
4.6.3.3	Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym	51
4.6.3.4	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia	56
4.6.3.5	Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC)	58
4.6.3.5.1	Koszty farmakoterapii	59
4.6.3.5.2	Koszty świadczeń nefarmakologicznych.....	62
4.6.3.5.3	Zestawienie zbiorcze kosztów rutynowej opieki	64
4.6.3.6	Koszty radioterapii paliatywnej.....	65
4.7	Walidacja modelu	66
4.7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	66
4.7.2	Walidacja konwergencji.....	67
4.7.3	Walidacja zewnętrzna	67
4.8	Zestawienie parametrów modelu	69
4.8.1	Analiza podstawowa.....	69
4.8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	70
4.8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
5	Wyniki analizy ekonomicznej.....	71
5.1	Zestawienie oszacowań kosztów	71
5.1.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	72
5.1.2	Perspektywa wspólna (PPP+P)	72
5.2	Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych.....	73
5.3	Wyniki analizy podstawowej.....	74
5.3.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	75

5.3.2	Perspektywa wspólna (PPP+P)	75
5.4	Wyniki analizy progowej	76
5.5	Analiza wrażliwości	77
5.5.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	77
5.5.1.1	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	77
5.5.1.1.1	Wariant z RSS	78
5.5.1.1.2	Wariant bez RSS	82
5.5.1.2	Perspektywa wspólna (PPP+P)	85
5.5.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	85
5.5.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	88
5.5.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	91
5.5.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	91
5.5.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	93
6	Ograniczenia analizy	95
7	Dyskusja	98
8	Wnioski końcowe	102
9	Załączniki	103
9.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	103
9.2	Opis modeli IPE oraz RPSFT	104
9.3	Wnioskowany program lekowy	106
9.4	Użyteczności w badaniu <i>DECISION</i> dla poszczególnych cykli leczenia	109
9.5	Ceny jednostkowe badań diagnostycznych z cenników świadczeniodawców	110
9.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	112
9.6.1	Zmęczenie	112
9.6.2	Utrata masy ciała	114
9.6.3	Biegunka	115
9.6.4	Wysypka	117
9.6.5	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	118
9.6.6	Nadciśnienie	119
9.7	Kwestionariusz dla lekarzy	121
9.7.1	Cel	121
9.7.2	Metodyka	121

9.7.3 Wyniki.....	122
9.7.4 Wzór kwestionariusza	126
Spis Tabel	136
Spis Wykresów	138
Piśmiennictwo.....	139

Wykaz skrótów

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

IPE	<i>Iterative parameter estimation</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LY	lata życia (z ang. <i>life-years</i>)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i>)
MID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MTC	rdzeniasty rak tarczycy (z ang. <i>Medullary Thyroid Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne</i>
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PFLY	Lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life-years</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PPS	przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTC	brodawkowaty rak tarczycy (z ang. <i>Papillary Thyroid Cancer</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RAI	jod promieniotwórczy (z ang. <i>Radioactive Iodine</i>)
RAI-R DTC	Zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem radioaktywnym (z ang. <i>Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>renal-cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RPSFT	<i>Rank preserved structure failure time</i>
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTH	Radioterapia
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SOR	sorafenib
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Streszczenie

Cel

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

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

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowaty (wezwanie z dnia 7.01.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pęcherzykowaty (wezwanie z dnia 29.04.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak oksyfilny (z komórek Hürthle'a).

w związku z wydaniem zgody na pokrycie kosztów leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wszystkich podtypach będących przedmiotem wniosku.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Metodyka

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

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Nexavar® 2019), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

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

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

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia

progresji choroby oraz jakość życia oparta na preferencjach (użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia sorafenibu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania III fazy *DECISION*, jedynej próby RCT dla wnioskowanej interwencji włączonej do analizy efektywności klinicznej leku Nexavar® (AKL Nexavar® 2019).

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) z badania *DECISION*, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny. W analizie podstawowej wykorzystano krzywe Weibulla zarówno dla krzywej OS jak i krzywej PFS. Wybór podstawowych modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji, w modelu wykorzystano wyniki skorygowane o wpływ crossover, z użyciem metody RPSFT. W analizie podstawowej uwzględniono główną ocenę PFS w badaniu *DECISION*, przeprowadzoną przez niezależną komisję (ocena centralna).

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy pod-

miotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania sorafenibu, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty BSC i rutynowej opieki (w tym paliatywnej radioterapii) w okresie choroby stabilnej i po progresji. W analizie kosztów wykorzystano dane o zużyciu zasobów związanych z leczeniem DTC, pochodzące z kwestionariusza uzupełnionego przez eksperta klinicznego.

Urzędową cenę hurtową brutto produktu Nexavar® (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) założono na poziomie aktualnie obowiązującym w ramach programu lekowego (14 334,33 zł za opakowanie 112 tab. a 200 mg). W wariantcie z uwzględnieniem RSS, zgodnie z ustaleniami z Wnioskodawcą [REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań eko-

nomicznych dotyczących stosowania sorafenibu we wskazaniu raka tarczycy.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

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

Efekt zdrowotny netto terapii sorafenibem, przypadający na jednego chorego, wynosi 2,46 QALY. W przypadku leczenia wyłącznie objawowego (BSC) wyniósł on 1,96 QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem sorafenibu wynosi 0,50 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] (PPP/PPP+P).

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania sorafenibu zamiast wyłącznie BSC, wynosi 351,9 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz 352,1 tys. zł z perspek-

tywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Dodatkowy koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi 177,7 tys. zł (PPP) / 177,8 tys. zł (PPP+P).

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów AW, zastosowanie sorafenibu zamiast wyłącznie BSC wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym.

Największy wpływ na wyniki podstawowe analizy kosztów-użyteczności (CUA) miało założenie alternatywnych modeli przeżycia całkowitego (zmiana ICUR od -44% do -45%), a także przyjęcie alternatywne wartości hazardu względnego dla krzywej OS ramienia BSC względem ramienia sorafenibu (wzrost ICUR o 39% do 54%).

Zmiany inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przypadku modyfikacji innych zmiennych nie przekraczała 20% wartości z analizy podstawowej.

Wnioski końcowe

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

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla sorafenibu wynosi [REDACTED], po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. [REDACTED]

[REDAKCYJNE]

Otrzymane wyniki można jednak uznać za korzystne, biorąc pod uwagę standardowo wysokie koszty dodatkowego QALY w przypadku terapii onkologicznych schyłku życia (end of life treatment). Należy przy tym podkreślić, że refundacja sorafenibu zapewniłaby pacjentom z RAI-R DTC dostęp do pierwszej opcji aktywnego leczenia choroby w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy chorych.

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z RAI-R DTC był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowaty – opinia z dnia 07.01.2019,
- rak pęcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019,
- rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle'a) – opinia z dnia 21.05.2019.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

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

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

- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak brodawkowy (wezwanie z dnia 7.01.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak pęcherzykowy (wezwanie z dnia 29.04.2019),
- zróżnicowany rak tarczycy o podtypie: rak oksyfilny (z komórek Hürthle’a).

Dotychczasowo sorafenib w leczeniu chorych z RAI-R DTC był oceniany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych. Agencja wydała pozytywne opinie w sprawie jego finansowania we wszystkich podtypach będących przedmiotem niniejszego wniosku:

- rak brodawkowy – opinia z dnia 07.01.2019,
- rak pęcherzykowy – opinia z dnia 15.04.2019,
- rak oksyfilny tarczycy (z komórek Hürthle’a) – opinia z dnia 21.05.2019.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Nexavar 2019*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

2.1 Populacja

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” z zastosowaniem produktu Nexavar® przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 9.3, str. 106).

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

2.2 Oceniana interwencja

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nexavar 2019*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

We wszystkich odnalezionych w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nexavar 2019*) dokumentach prezentujących krajowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wskazywano sorafenib jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Obok sorafenibu, w wytycznych wskazuje się również inny inhibitor kinazy tyrozynowej – lenwatynib. Oba produkty lecznicze zostały zarejestrowane do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zróżnicowanego (brodawkowego/pęcherzykowego/z komórek Hürthle'a) raka tarczycy. Należy jednak podkreślić, że lenwatynib nie jest finansowany ze

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

środków publicznych dla pacjentów polskich, a więc nie stanowi refundowanego komparatora dla ocenianego produktu leczniczego i nie jest istniejącą praktyką kliniczną w polskich warunkach. W przeciwieństwie do sorafenibu nie był również rozpatrywany przez AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Według opinii eksperta klinicznego (dr n. med. ██████████), obecnie w warunkach polskich 60-70% chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym nie otrzymuje aktywnego leczenia, a u 30-40% stosowana jest paliatywna radioterapia. Chemioterapia nie jest rutynowo stosowana w rozważanym wskazaniu (Załącznik 9.7, str. 121).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, jak również opierając się na wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), jako komparator dla sorafenibu w analizie ekonomicznej przyjęto najlepsze postępowanie objawowe (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Zgodnie z opinią eksperta, rutynowa opieka nad chorymi z RAI-R DTC w warunkach polskich obejmuje farmakoterapię z zastosowaniem hormonów tarczycy, bisfosfonianów, leków przeciwbólowych i kortykosteroidów oraz świadczenia ambulatoryjne, takie jak porady onkologiczne, diagnostyka laboratoryjna i obrazowa (Załącznik 9.7, str. 121). Wszystkie rodzaje świadczeń wskazanych przez eksperta są obecnie refundowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

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

2.4 Efekty zdrowotne

W modelu ekonomicznym sorafenibu uwzględniono punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (AKL *Nexavar 2019*), standardowo wykorzystywane w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych:

- Czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*)
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*).

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

- Opóźnienie progresji choroby i wydłużenie przeżycia całkowitego stanowi podstawowy cel leczenia w zaawansowanych nowotworach,

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Czas przeżycia wolnego od progresji jest głównym punktem końcowym, a czas przeżycia całkowitego – dodatkowym punktem końcowym rejestracyjnego badania *DECISION*. Wybór OS jako dodatkowego punktu końcowego był uwarunkowany dopuszczeniem w protokole badania, ze względów etycznych, możliwości przechodzenia pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby,
- Trójstanowy model progresji z wyróżnieniem fazy PFS, progresji choroby i zgonu jest standardowo wykorzystywany w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów,
- Modelowanie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz odpowiadającej minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nexavar® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Nexavar® jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programów lekowych (*MZ 27/06/2019*):

- „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”,
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”,
- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”.

W ocenianym wskazaniu leczenia zróżnicowanego raka tarczycy, sorafenib nie znajduje się na wykazach leków refundowanych. Propozycja Wnioskodawcy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla sorafenibu o leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie radioaktywnym jodem, realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” (*PL Nexavar*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). [REDACTED]

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	sorafenib
Dawka	800 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	112 tabletek powlekanych à 200 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	12 640,50 zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	13 651,74 zł
Cena hurtowa ³⁾	14 334,33 zł
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1078. Sorafenib”
Podstawa limitu	tak
DDD	800 mg
Wysokość limitu finansowania	14 334,33 zł
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	14 334,33 zł
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

1) Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

2) Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

3) Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

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

- Z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka,
- Bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do odnalezionych publikacji odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 7, str. 98).

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na raka tarczycy,

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Interwencja: substancja czynna sorafenib,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 19.07.2019, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	sorafenib OR Nexavar	27 509
2	cost OR economic OR qaly OR pharmaco-economic	1 119 927
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	103 376
4	#1 AND #2 AND #3	71
Data przeszukania: 19.07.2019		

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	sorafenib OR Nexavar	7 936
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 137 153
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	80 291
4	#1 AND #2 AND #3	7
Data przeszukania: 19.07.2019		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – Cochrane Library.

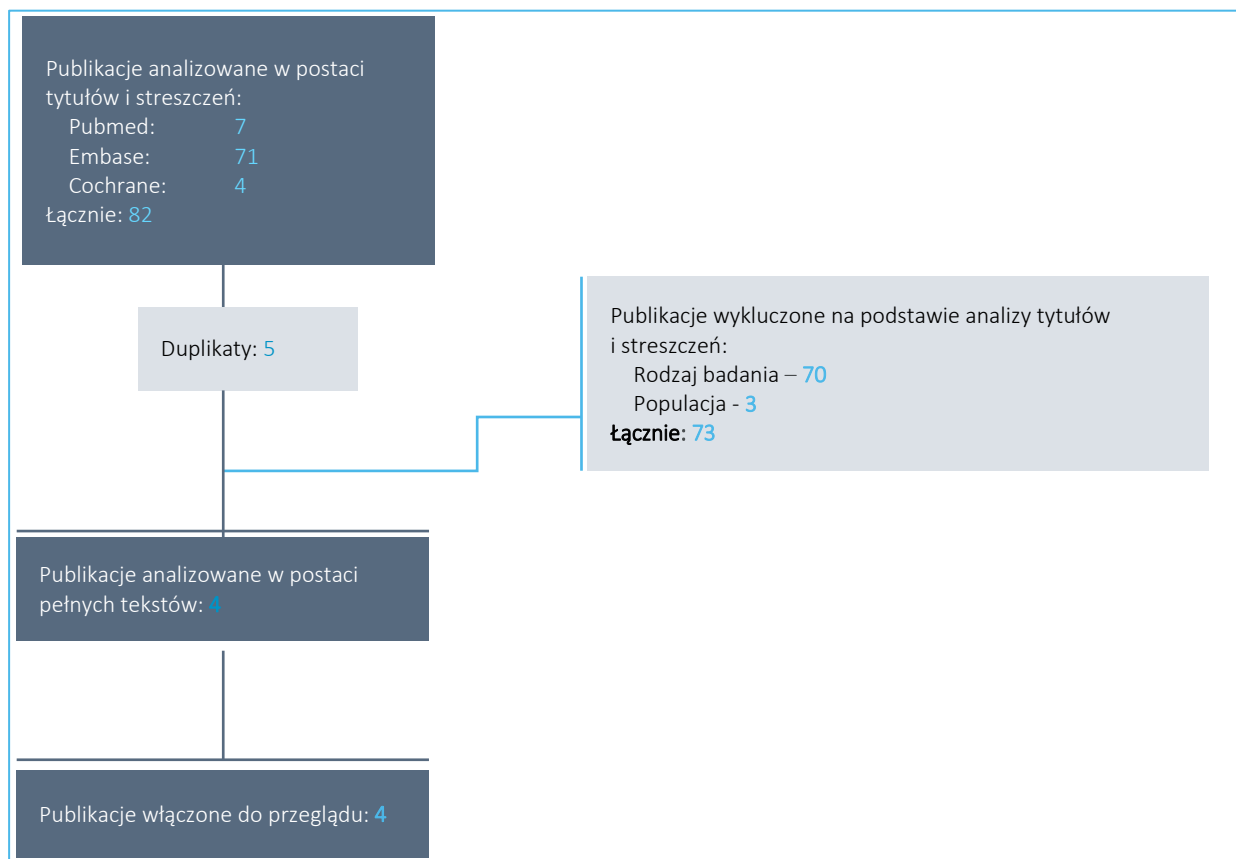
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	sorafenib OR Nexavar	1 646
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	63 385
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	1 972
4	#1 AND #2 AND #3	4
Data przeszukania: 19.07.2019		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 82 publikacji, które zostały poddane analizie.

3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 81 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Takhzyro®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono cztery analizy ekonomiczne. Trzy z odnalezionych publikacji, *Carrasquilla-Sotomayor 2017*, *Erdal 2015* oraz *Tremblay 2016*, miały formę abstraktów konferencyjnych, jedynie czwarta publikacja, *Wilson 2017*, prezentuje pełny opis przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące metodyki odnalezionych analiz oraz otrzymanych w nich wyników.

Tabela 4. Opis odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoeconomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>Carrasquilla-Sotomayor 2017</i></p> <p>Kraj: Kolumbia Perspektywa: bd.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib, • BSC. 	<p>Model Markowa.</p> <p>Dane kosztowe przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonego panelu wśród ekspertów.</p> <p>Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodzą z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, • Koszty progresji choroby, • Koszty lekowe sorafenibu. 	<p><u>BSC</u></p> <p>QALY: 1,74 Całkowite koszty: COP \$ 20,5 mln</p> <p><u>Sorafenib</u></p> <p>QALY: 2,41 Całkowite koszty: COP \$ 9,1 mln</p> <p><u>Inkrementalne</u></p> <p>ICUR: Dominacja sorafenibu.</p>
<p><i>Erdal 2015</i></p> <p>Kraj: Turcja Perspektywa: PPP</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib, • BSC. 	<p>Model przeżycia podzielonego z trzema stanami zdrowotnymi: przed progresją, po progresji oraz zgon.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodzą z badania <i>DECISION</i> oraz specyficznych dla Turcji danych o użyteczności stanów zdrowia.</p>	<p>Horyzont czasowy: 30 lat</p> <p>Brak danych dotyczących uwzględnionych kategorii kosztów.</p>	<p><u>Inkrementalne (SOR vs. BSC)</u></p> <p>LYG: 1,29 QALY: 0,80 ICER: \$ 18 851 ICUR: \$ 30 485</p>
<p><i>Tremblay 2016</i></p> <p>Kraj: USA Perspektywa:</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenwatynib, • Sorafenib. 	<p>Model przeżycia podzielonego.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodzą z badań <i>SELECT</i> oraz <i>DECISION</i>. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono w przeprowadzonym badaniu winietowym.</p>	<p>Horyzont czasowy: 10 lat</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, • Koszty końca życia. 	<p><u>Inkrementalne (Lenwatynib vs. SOR)</u></p> <p>LYG: 0,58 QALY: 0,55 ICER: \$ 98 172 ICUR: \$ 103 925</p>

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>Wilson 2017</i></p> <p>Kraj: USA</p> <p>Perspektywa: Społeczna</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenwatynib, • Sorafenib, • BSC. 	<p>Model Markowa.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodziły z badań <i>SELECT</i> oraz <i>DECISION</i>.</p> <p>Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wybranej przez autorów publikacji. Naliczono również obniżenie użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Stopa dyskontowa: 3% rocznie dla efektów oraz kosztów</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty monitorowania leczenia, • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, • Koszty końca życia. 	<p><u>BSC</u></p> <p>QALY: 0,71</p> <p>Całkowite koszty: \$ 139 695</p> <p><u>Sorafenib</u></p> <p>QALY: 0,96</p> <p>Całkowite koszty: \$ 155 948</p> <p><u>Lenwatynib</u></p> <p>QALY: 1,34</p> <p>Całkowite koszty: \$ 165 487</p> <p><u>Inkrementalne (Lenwatynib vs. BSC)</u></p> <p>ICER: \$ 40 869</p> <p><u>Inkrementalne (SOR vs. BSC)</u></p> <p>ICER: \$ 64 067</p> <p><u>Inkrementalne (Lenwatynib vs. SOR)</u></p> <p>ICER: \$ 25 275</p>

Porównania wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach z wynikami niniejszej analizy dokonano w rozdziale Dyskusja (Rozdział 7, str. 98).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Ze względu na wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności klinicznej między ocenianą interwencją a leczeniem wyłącznie objawowym (BSC), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej sorafenibu w porównaniu z BSC uznano analizę kosztów-użyteczności.

Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LYG, z ang. *Life Years Gained*).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Nexavar®, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie

obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł.

W związku z brakiem refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012).

4.1 Perspektywa analizy

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

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

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

4.2 Horyzont czasowy

Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) – dożywni horyzont czasowy.

Zgodnie z publikowanymi danymi epidemiologicznymi, odsetki 10-letnich przeżyć chorych z opornym na leczenie jodem radioaktywnym wynoszą od 10% (Durante 2006, Robbins 2006) do 40% (Schneider 2012), co wskazuje, że horyzont 10-letni nie stanowi wystarczającego przybliżenia horyzontu dożywni. Ze względu na brak innych danych odnośnie maksymalnego przeżycia chorych z RAI-R DTC, symulacje w analizie podstawowej przeprowadzono dla horyzontu 30 lat od rozpoczęcia terapii, tj. okresu, w którym prawdopodobieństwo przeżycia w porównywanych ramionach w modelu ekonomicznym (zgodnie z dopasowanymi krzywymi OS przedstawionymi w Rozdziale 4.6.1.1.1, str. 33) osiąga 0%.

4.3 Długość cyklu modelu

W modelu przyjęto cykl długości 28 dni. Biorąc pod uwagę tempo naturalnej progresji choroby oraz ciągły schemat podawania sorafenibu, przedział miesięczny uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami. Cykl 28-dniowy umożliwił także realistyczne modelowanie kosztów podania sorafenibu – koszt pełnego opakowania Nexavar® (wystarczającego, przy założeniu stosowania dawki planowanej, na terapię 28-dniową) naliczono na początku każdego cyklu, w którym chorzy otrzymywali aktywne leczenie. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów, za wyjątkiem kosztów produktu leczniczego Nexavar® oraz podania sorafenibu, naliczanych na początku cyklu.

4.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano również wariant, w którym nie uwzględniono efektów dyskontowania na wyniki modelu.

4.5 Schemat modelu

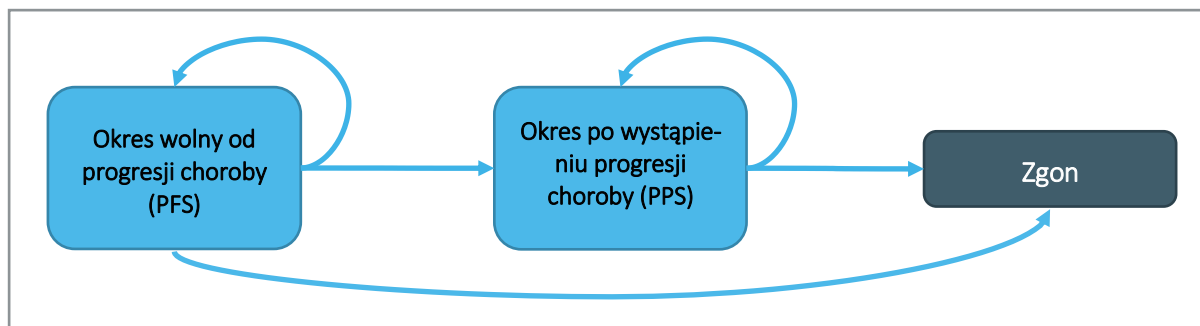
Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia RAI-R DTC z zastosowaniem sorafenibu lub terapii wyłącznie wspomagającej wyznaczono przy pomocy przygotowanego modelu farmakoekonomicznego. W ramach modelowania ekstrapolowano wyniki badania klinicznego *DECISION*, stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych interwencji, poza okres obserwacji.

Wykorzystany model miał strukturę modelu przeżycia podzielonego, w którym uwzględniono następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- Okres wolny od progresji choroby (choroba stabilna), obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem porównywanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją);
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, z ang. *Post-progression survival*), obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu;
- Zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Graficzne przedstawienie schematu modelu progresji opornego na leczenie radioaktywnym jodem, zróżnicowanego raka tarczycy znajduje się na poniższym diagramie.

Wykres 2. Diagram modelu progresji RAI-R DTC.



Struktura modelu z podziałem na okres przed progresją (PFS) i po wystąpieniu progresji choroby (PPS) jest standardowo stosowana w modelowaniu progresji zaawansowanych nowotworów.

Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres wolny od progresji. Punkt startowy modelu wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji – sorafenibu lub BSC. Zgodnie z progresywnym charakterem RAI-R DTC, model dopuszcza jedynie przejścia do bardziej zaawansowanego stanu lub pozostanie w aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego.

Rozkład modelowanej kohorty pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o przebieg krzywych PFS i OS:

- Odsetek kohorty przebywający w stanie PFS odpowiadał wartości krzywej PFS w danym cyklu,
- Część kohorty znajdującą się w stanie „zgon” obliczano jako dopełnienie do jedności wartości krzywej OS w danym cyklu,
- Proporcja kohorty w stanie PPS była wynikiem różnicy między odsetkami chorych w stanach OS i PFS.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej sorafenibu w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) pochodzą z badania *DECISION*.

Do wyznaczenia odsetka pacjentów pozostających na leczeniu w danym punkcie czasowym wykorzystano krzywą ToT (Czas trwania leczenia, ang. *Time on Therapy*). Krzywą tą wyznaczono poprzez przeskalowanie krzywej PFS, tak aby dopasować medianę czasu leczenia do wartości z badania *DECISION*.

Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym, co oznacza, że chorzy w obrębie wspólnego stanu zdrowotnego stanowią homogeniczną kohortę o jednakowej charakterystyce klinicznej, cyklicznych kosztach i wynikach zdrowotnych.

Do zdefiniowanych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być zależne (np. koszty interwencji, leczenia działań niepożądanych, monitorowania leczenia, użyteczności w okresie leczenia) lub niezależne (np. cykliczne koszty leczenia objawowego, użyteczności po progresji) od stosowanej interwencji.

4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

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

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

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

4.6.1 Efektywność kliniczna

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

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

Poszczególne składowe oceny wyników zdrowotnych omówiono w kolejnych podrozdziałach.

4.6.1.1 Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu trójstanowego, w celu wyznaczenia rozkładu kohorty modelu do poszczególnych stanów konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównywanych strategii leczenia raka tarczycy. Na potrzeby modelowania kosztów leczenia wyznaczono również teoretyczną krzywą czasu trwania leczenia (ToT).

Do modelowania przeżycia w analizie wykorzystano dane z punktu odcięcia badania *DECISION* w maju 2013 roku (*interim-analysis*). Postępowanie takie należy uznać za ograniczenie analizy, jako że dostępne są dane dotyczące przeżycia całkowitego z ostatecznej analizy (punkt odcięcia lipiec 2015). Jednakże dostępne dane z tego punktu odcięcia ograniczają się jedynie do hazardu względnego dla przeżycia całkowitego w ramieniu placebo względem sorafenibu. Są to jedyne dostępne dane z końcowej analizy (*Brose 2016*), dlatego aby zamodelować kształt krzywej OS, należy się posłużyć starszymi danymi z analizy w maju 2013, dane z tego punktu odcięcia służyły również do wyznaczenia krzywej PFS. W związku z tym uznano, że jednoczesne łączenie informacji uzyskanych w dwóch różnych punktach odcięcia (HR z lipca 2015, kształt krzywych z maja 2013) jest postępowaniem niewłaściwym. Dopasowana krzywa parametryczna do hipotetycznych danych z analizy końcowej przeżycia całkowitego mogłaby odbiegać kształtem od wyznaczonej na podstawie danych z *interim-analysis*, nie istnieją zaś żadna zależność statystyczna pozwalająca na przenoszenie hazardów względnych pomiędzy różnymi rozkładami.

Krzywe OS oraz PFS nie osiągnęły wartości zero w żadnym z ramion leczenia w badaniu *DECISION*. W związku z tym, modelowanie długookresowych wyników wymagało ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont badania RCT. W tym celu do danych przeżycia poszczególnych pacjentów (IPD) dopasowano szereg parametrycznych modeli przeżycia, testując następujące alternatywne typy krzywych: Weibulla, log-logistyczną, logarytmiczno-normalną i wykładniczą. Dopasowanie przeprowadzono na potrzeby modelu globalnego z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS.

Szczegółowy opis procesu dopasowania krzywych i wyboru modeli podstawowych PFS i OS zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.

4.6.1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Czas przeżycia całkowitego, definiowany jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu, stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania *DECISION*. Rozkład prawdopodobieństwa przeżycia ogólnego estymowano metodą Kaplana-Meiera. W protokole badania dopuszczone było przechodzenie pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby (tzw. *crossover*). Ostateczna analiza przeżycia (lipiec 2015 r.) wskazuje, że 75,2% (158 z 210 przydzielonych do ramienia placebo) chorych otrzymujących placebo przeszło na leczenie sorafenibem w fazie otwartej badania (*Brose 2016*). W związku z powyższym, biorąc pod uwagę potencjalny wpływ aktywnego leczenia na przeżycie całkowite, oszacowania przeżycia całkowitego w ramieniu placebo i w konsekwencji oszacowania hazardu względnego zgonu dla sorafenibu w populacji ITT były zakłócone. W celu skorygowania efektu *crossover*, przeprowadzono *post-hoc* analizę wtórną przy użyciu dwóch alternatywnych technik statystycznych i metod cenzorowania chorych z ramienia placebo przechodzących na aktywną terapię: RPSFT (z ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) oraz IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*). Krótką charakterystykę wyżej wymienionych modeli przedstawiono w Załączniku 9.2 (str. 104).

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki skorygowanej analizy przeżycia z zastosowaniem metody RPFST. Technika RPSFT, zastosowana na polu HTA po raz pierwszy w ocenie sunitynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, została zaakceptowana przez NICE i następnie wykorzystana w wielu analizach dotyczących terapii onkologicznych (m.in. pazopanibu i ewerolimusu w leczeniu RCC, trastuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi oraz letrozolu w terapii adjuwantowej raka piersi; *Delea 2011*).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

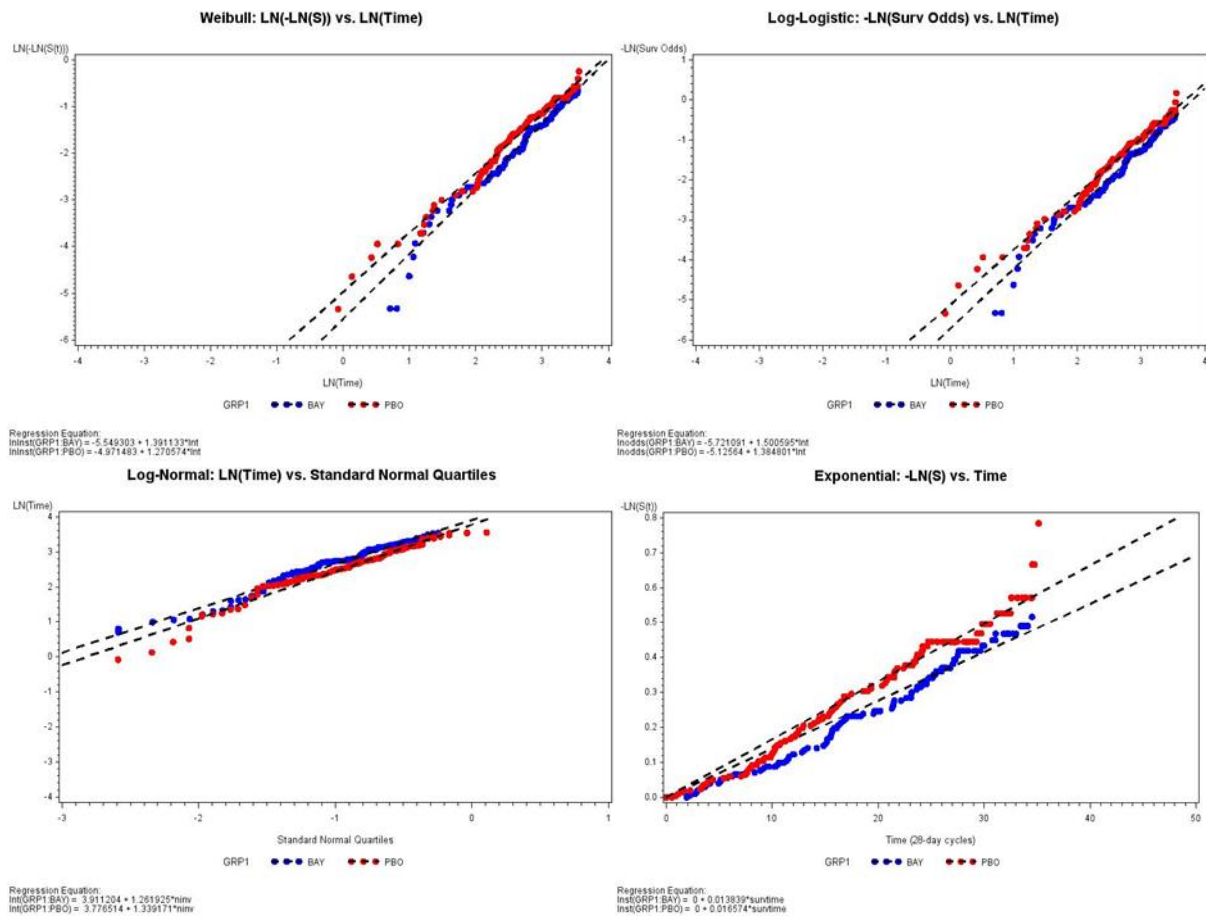
Dopasowanie modeli przeżycia całkowitego z korektą ze względu na przechodzenie na leczenie eksperymentalne w ramieniu placebo przeprowadzono w następujących krokach:

- Do indywidualnych danych przeżycia chorych z grupy sorafenibu dopasowano alternatywne krzywe parametryczne (Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy),
- W oparciu o kryteria jakości dopasowania do danych (AIC, BIC), ocenę wizualną krzywych przeżycia i funkcji skumulowanego hazardu oraz zasadność kliniczną długookresowych projekcji krzywych wybrano podstawowy model przeżycia w grupie sorafenibu,
- Krzywą przeżycia w ramieniu komparatora (BSC) wyznaczono w oparciu o dopasowaną krzywą dla ramienia sorafenibu oraz wartość współczynnika przyspieszenia ϕ (lub równoważnie – w przypadku modeli Weibulla i wykładniczego – hazardu względnego HR) pochodzącą ze skorygowanej analizy RPSFT, wykorzystując własność stałego współczynnika przyspieszenia modeli AFT (lub równoważnie – własność proporcjonalnego hazardu (PH) dla modeli Weibulla lub wykładniczego). W przypadku modeli Weibulla i wykładniczego, charakteryzujących się dodatkowo (oprócz AFT) własnością proporcjonalnego hazardu, parametryzację można przeprowadzić równoważnie w oparciu o modele AFT i PH; w niniejszej analizie użyto bardziej powszechnej i intuicyjnej parametryzacji PH z użyciem stałego w czasie hazardu względnego.

Modelowanie przeżycia całkowitego w ramieniu sorafenibu przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta – IPD) z badania *DECISION*, testując najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny.

W pierwszym etapie oceny jakości dopasowania modeli dokonano oceny wizualnej wykresów funkcji skumulowanego hazardu zgonu, odpowiednio przekształconych dla poszczególnych typów krzywych w ten sposób, by zależność liniowa wskazywała na dobre dopasowanie modelu. Wykresy dla modeli Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego i wykładniczego przedstawiono poniżej.

Wykres 3. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych OS.



Poza początkowymi punktami czasowymi, wszystkie krzywe wykazują porównywalnie dobre dopasowanie do danych empirycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia oraz wartości kryteriów informacyjnych: Akaike (AIC) i bayesowskiego (BIC) dla ramienia sorafenibu. Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 5. Parametry dopasowanych krzywych OS w ramieniu sorafenibu.

	Wyraz wolny regresji (Intercept)	Parametr skali (Scale)	Parametr kształtu (Shape)	AIC	BIC
Weibull	4,0725	-	1,3279	357,830	364,496

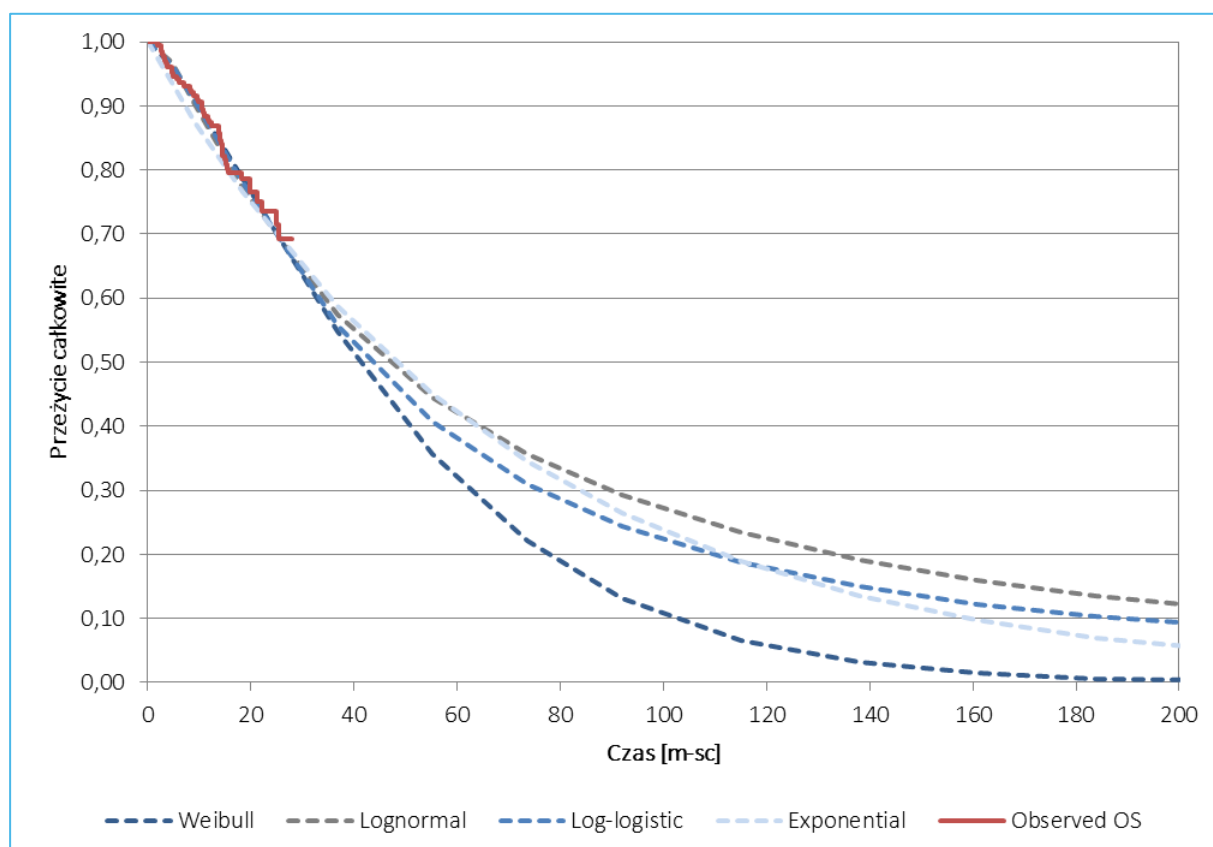
Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

	Wyraz wolny regresji (Intercept)	Parametr skali (Scale)	Parametr kształtu (Shape)	AIC	BIC
Log-normalny	3,9218	1,2476	-	355,611	362,276
Log-logistyczny	3,8436	0,6706	-	356,492	363,157
Wykładniczy	4,3184	-	1,0000	361,701	365,034

Wartości AIC i BIC dla modeli Weibulla, log-normalnego i log-logistycznego są numerycznie zbliżone, co wskazuje na porównywalną jakość dopasowania tych krzywych do danych empirycznych. Wizualną ocenę wykresów dopasowanych krzywych do empirycznej krzywej OS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresie. Podobnie jak w przypadku oceny funkcji skumulowanego hazardu oraz wartości kryteriów informacyjnych AIC/BIC, jakość dopasowania modeli Weibulla, log-normalnego i log-logistycznego wydaje się porównywalna.

Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli OS do empirycznej krzywej K-M.



Ze względu na zbliżoną jakość dopasowania modeli Weibulla, log-normalnego i log-logistycznego do danych empirycznych, wybór modelu podstawowego oparto przede wszystkim na zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej. Porównanie średniego czasu przeżycia oraz 10, 15, 30 i 60 letnich odsetków przeżyć dla poszczególnych modeli OS przedstawiono w tabeli.

Tabela 6. Długookresowe projekcje OS dla poszczególnych modeli parametrycznych w ramieniu sorafenibu.

Parametr	Weibull	Log-normalny	Log-logistyczny
Średni czas przeżycia	49,7 mies.	101,1 mies.	105,3 mies.
Przeżycie 10-letnie	5,65%	22,42%	17,84%
Przeżycie 15-letnie	0,70%	13,85%	10,53%
Przeżycie 30-letnie	0,00%	5,04%	4,04%
Przeżycie 60-letnie	0,00%	1,40%	1,47%

Według dostępnych danych epidemiologicznych, szacunkowe odsetki 10-letnich przeżyć chorych z opornym na leczenie jodem promieniotwórczym wynoszą ok. 10% (*Durante 2006, Robbins 2006*), choć niektórzy autorzy wskazują na wyższe odsetki w granicach 25-40% (*Schneider 2012*). Biorąc pod uwagę, że oszacowania te dotyczą leczenia standardowego, prognozy 10-letnich przeżyć w ramieniu sorafenibu wydają się realistyczne w przypadku modeli logarytmicznych i bardzo konserwatywne w przypadku modelu Weibulla. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę wyjściowy wiek chorych w badaniu *DECISION* (mediana 63 lata), odsetki przeżyć 30 i 60-letnich dla modeli log-logistycznego i log-normalnego wydają się znacznie przeszacowane, co wynika z własności malejącego z czasem hazardu dla tych typów krzywych. W opinii eksperta klinicznego przedstawionej na potrzeby przygotowania globalnego modelu ekonomicznego produktu Nexavar®, najbardziej uzasadnione klinicznie i konserwatywne prognozy przeżycia 10-letniego dostarcza model Weibulla.

Na podstawie powyższych przesłanek, jako podstawowy model przeżycia całkowitego wybrano model Weibulla.

Parametry krzywej Weibulla dla ramienia BSC wyznaczono w oparciu o parametry krzywej dla grupy sorafenibu oraz wartość hazardu względnego zgonu ze skorygowanej analizy RPSFT, wykorzystując własność proporcjonalnego hazardu modelu Weibulla. W analizie wykorzystano wartość HR z *interim-analysis* z punktem odcięcia danych z badania *DECISION* w maju 2013 r. Przyjęty HR, równy 0,69 [CI:

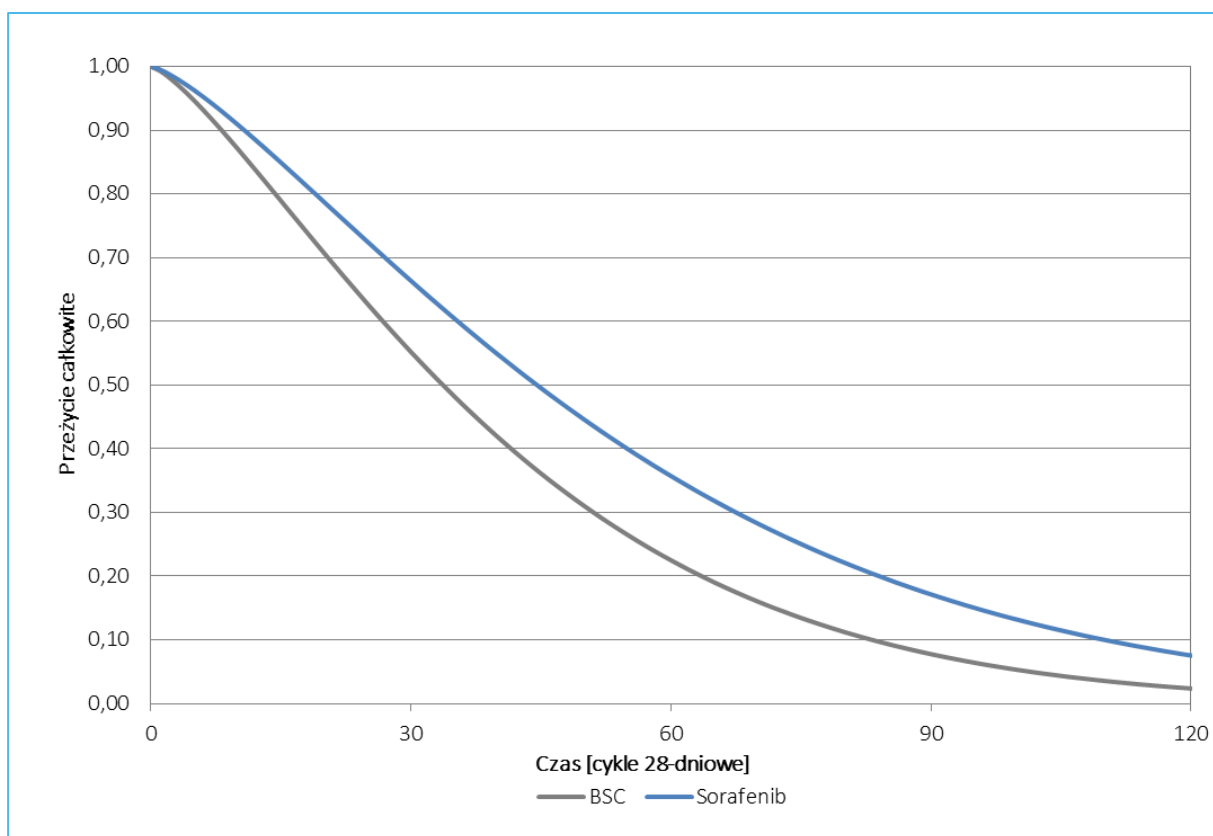
Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

0,49-0,99] jest niższy od najnowszej dostępnej wartości z analizy ostatecznej (HR = 0,77 [CI: 0,58-1,02], punkt odcięcia lipiec 2015 r.). Nie zdecydowano się wykorzystać najnowszej dostępnej wartości HR w analizie podstawowej, ze względu na potencjalną niezgodność wyników z przyjętymi w analizie krzywymi przeżycia, które pochodzą z analizy z wcześniejszego punktu odcięcia (maj 2013 r.). W publikacji *Brose 2016*, opisującej wyniki ostatecznej analizy przeżycia w badaniu *DECISION*, nie podano informacji pozwalających na odtworzenie krzywych przeżycia. Wykorzystywanie danych z różnych punktów odcięcia jest postępowaniem prowadzącym do znacznych niepewności, co do jakości oszacowania. Wartość hazardu względnego z analizy ostatecznej wykorzystano w analizie wrażliwości.

Wykresy przyjętego w analizie podstawowej modelu Weibulla dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego w grupach sorafenibu oraz BSC.



Krzywe: log-logistyczną i log-normalną testowano w ramach analizy wrażliwości.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

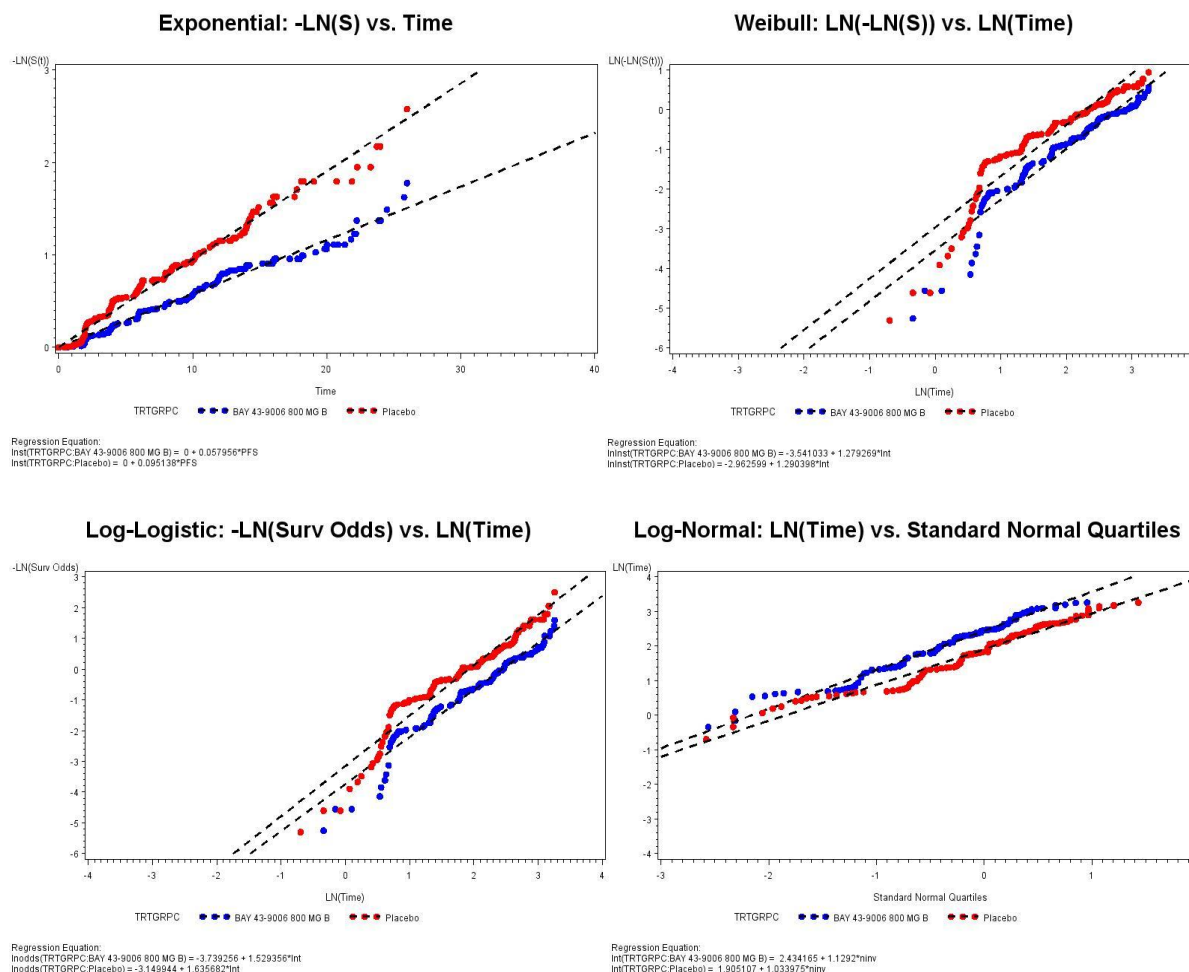
4.6.1.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania *DECISION*. PFS definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby na podstawie niezależnej oceny radiologicznej (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST) lub zgonu (jeśli wystąpił przed progresją). Rozkład czasu przeżycia bez progresji estymowano metodą Kaplana-Meiera.

W badaniu *DECISION* wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w ramieniu sorafenibu w populacji ITT: mediana PFS: 10,8 vs 5,8 mies.; HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76); $p < 0,0001$; *Brose 2014*). Ze względu na fakt, że przejście na leczenie eksperymentalne w ramieniu placebo było dozwolone dopiero po wystąpieniu progresji choroby, ocena PFS nie jest – jak w przypadku przeżycia całkowitego – obciążona efektem *crossover*. W związku z powyższym w modelu ekonomicznym wykorzystano nieskorygowane dane PFS, do których dopasowano parametryczne krzywe przeżycia: Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny i wykładniczy. Dopasowanie przeprowadzono na dwa sposoby: niezależnie dla porównywanych ramion leczenia (modele niezależne) oraz łącznie dla grup sorafenibu i placebo/BSC, tj. przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelowi (modele zależne).

Podobnie jak w przypadku modelowania przeżycia całkowitego (Rozdział 4.6.1.1.1, str. 33), przeprowadzono wstępną ocenę wizualną wykresów funkcji skumulowanego hazardu progresji lub zgonu, odpowiednio przekształconych w zależności od typu krzywej w ten sposób, by linia prosta wskazywała na dobre dopasowanie danego modelu. Wykresy dla modeli Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego i wykładniczego przedstawiono poniżej.

Wykres 6. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych PFS.



Poza początkowymi punktami czasowymi, testowane krzywe wykazują porównywalnie dobre dopasowanie do danych empirycznych, zarówno dla ramienia sorafenibu jak i placebo. Funkcje hazardu dla poszczególnych grup są w przybliżeniu równoległe, co wskazuje na zasadność modelowania łącznego (tj. dopasowania krzywych ze wspólnym parametrem kształtu oraz interwencją jako zmienną towarzyszącą).

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia oraz wartości kryteriów informacyjnych: Akaike (AIC) i bayesowskiego (BIC). Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

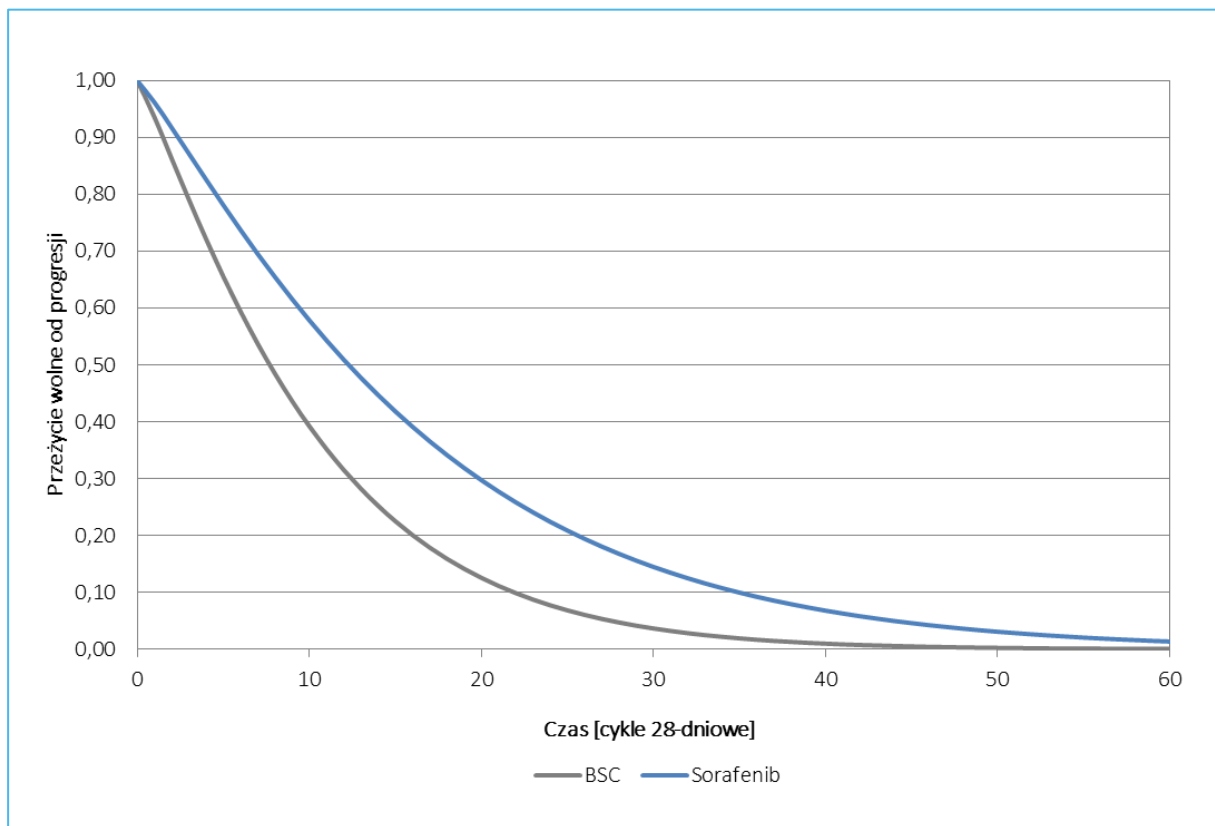
Tabela 7. Parametry dopasowanych krzywych PFS w ramieniu sorafenibu i BSC.

	Wyraz wolny regresji (<i>Intercept</i>)	Parametr skali (<i>Scale</i>)	Parametr kształtu (<i>Shape</i>)		AIC	BIC
Placebo/BSC (dopasowanie niezależne)						
Weibull	2,3609	-	1,1124		527,179	533,873
Log-normalny	1,9121	1,0589	-		503,892	510,586
Log-logistyczny	1,8942	0,6416	-		512,533	519,227
Wykładniczy	2,3658	1,0000	1,0000		527,564	530,911
Sorafenib (dopasowanie niezależne)						
Weibull	2,8203	0,8336	1,1996		461,856	468,522
Log-normalny	2,4348	1,0924	-		451,073	457,738
Log-logistyczny	2,4357	0,6461	-		455,916	462,581
Wykładniczy	2,8619	1,0000	1,0000		464,961	468,294
Placebo/BSC; Sorafenib (dopasowanie łączne)						
Weibull	2,3608	0,8711	1,1480	-0,4677	987,575	999,675
Log-normalny	1,9161	1,0739	-	-0,5121	953,075	965,174
Log-logistyczny	1,8948	0,6436	-	-0,5401	966,453	978,552
Wykładniczy	2,3658	1,0000	1,0000	-0,4961	992,525	1000,591

Wartości AIC i BIC dla modelu log-normalnego były nieco niższe w porównaniu z pozostałymi testowanymi alternatywami. Suma wartości kryterium informacyjnego dla modeli niezależnych w grupach sorafenibu i BSC była w każdym przypadku wyższa niż wartość dla modelu łącznego, co może wskazywać na zasadność modelowania łącznego obu grup.

Poniżej przedstawiono graficzne porównanie wykresów krzywych PFS: dopasowanych i empirycznych, zarówno dla modeli niezależnych i łącznych. Ocena wizualna krzywych wskazuje na zasadność modelowania PFS za pomocą krzywych Weibulla i log-normalnej.

Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji w grupach sorafenibu oraz BSC.



Podsumowując, ocena wizualna krzywych skumulowanego hazardu oraz funkcji przeżycia, jak również formalna ocena statystyczna AIC i BIC wskazuje na zasadność modelowania PFS z użyciem funkcji Weibulla lub log-normalnej. Wybór modelu podstawowego oparto zatem na zasadności klinicznej długookresowych projekcji PFS poszczególnych krzywych. Porównanie średniego czasu PFS oraz odsetków 5-letnich przeżyć wolnych od progresji dla poszczególnych modeli przedstawiono w tabeli.

Tabela 8. Długookresowe projekcje PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych.

Model PFS	Sorafenib	Placebo
Średni czas przeżycia bez progresji		
Weibull	14,8 mies.	9,3 mies.
Log-normalny	18,6 mies.	11,1 mies.
Log-logistyczny	23,6 mies.	13,7 mies.
Wykładniczy	16,1 mies.	9,8 mies.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Model PFS	Sorafenib	Placebo
Odsetki 5-letnich PFS		
Weibull	1,4%	0,1%
Log-normalny	6,1%	2,1%
Log-logistyczny	7,1%	3,2%
Wykładniczy	3,2%	0,3%

W opinii eksperta klinicznego, przedstawionej na potrzeby przygotowania globalnego modelu ekonomicznego produktu Nexavar®, prawdopodobieństwo PFS po 5 latach wynosi ok. 0-1% w populacji chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Modele logarytmiczne wydają się zatem znacznie przeszacowywać 5-letnie odsetki PFS w ramieniu placebo. W związku z powyższym oraz mając na uwadze spójność z wyborem modelu OS, w analizie podstawowej wybrano zależne modele Weibulla o parametrach przedstawionych w Tabela 7.

4.6.1.1.3 Czas trwania leczenia (ToT)

W celu wyznaczenia czasu trwania terapii sorafenibem (ToT, z ang. *Time on Treatment*) posłużono się zmodyfikowaną krzywą PFS. Modyfikacja polegała na wyznaczeniu parametru skali przyjętego w analizie podstawowej rozkładu Weibulla, tak aby mediana czasu leczenia pokrywała się z wyznaczoną podczas badania *DECISION*. Parametr kształtu krzywej Weibulla dla ToT pokrywał się z parametrem krzywej dla PFS. Takie przeskalowanie jest równoważne założeniu, że ogólny przebieg (przekładający się na kształt krzywej) trwania leczenia jest zgodny z przebiegiem przeżycia do progresji i jest on zakłócany jedynie przez zdarzenia prowadzące do dyskontynuacji leczenia, takie jak np. zdarzenia niepożądane.

Mediany czasu leczenia w badaniu *DECISION* wyniosły 10,6 (IQR: 5,3-15,7) miesięcy w ramieniu sorafenibu oraz 6,5 (IQR: 3,3-12,9) miesięcy w ramieniu BSC.

Parametry krzywych Weibulla dla ToT dla porównywanych interwencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie parametrów dla krzywych czasu trwania leczenia (ToT).

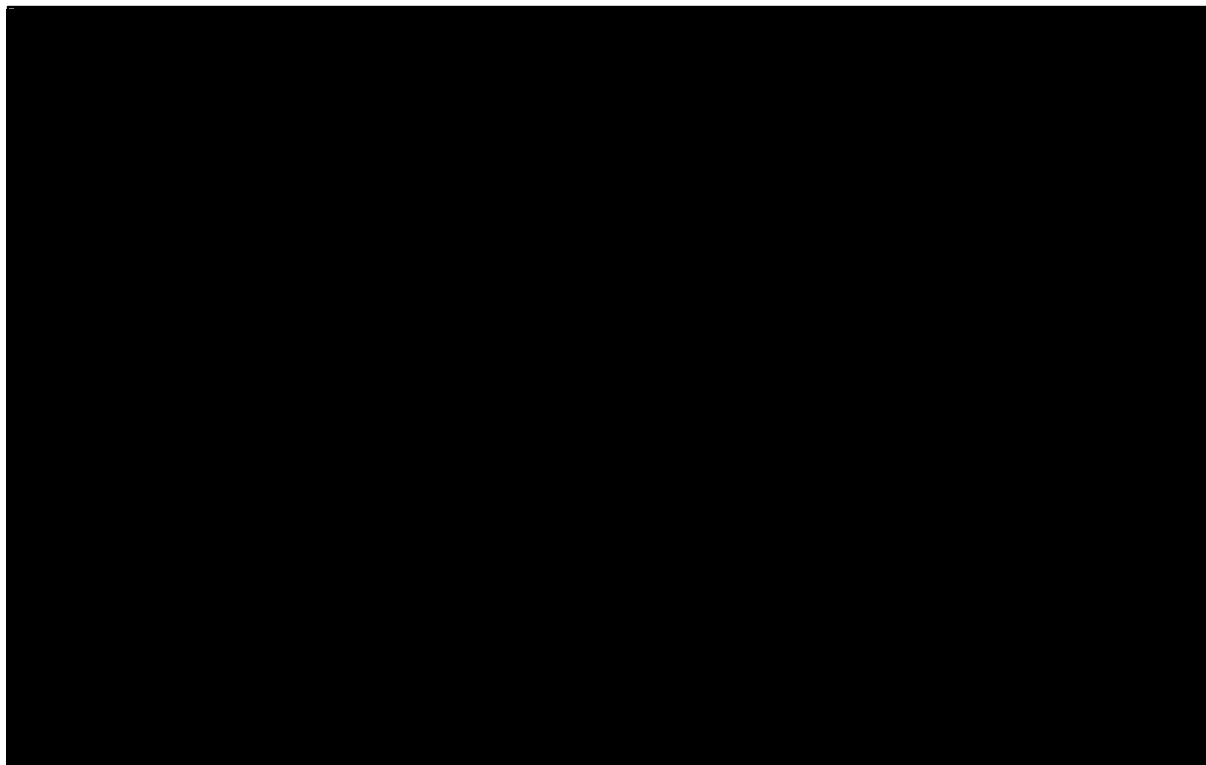
Parametr	BSC	Sorafenib
Parametr kształtu	■	■
Parametr skali	■	■
Mediana ToT [cykle (miesiące)]	■	■

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Graficznie krzywe ToT przedstawia Wykres 8, dla porównania przedstawiono na nim również wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy krzywe PFS (linie przerywane).

Wykres 8. Porównanie krzywych ToT oraz PFS wykorzystanych w analizie.



4.6.2 Użyteczności stanów zdrowia

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

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby;
- Zgon.

4.6.2.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systema-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

tyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Medline (przez PubMed) oraz Embase®. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 19 lipca 2019 r.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w DTC.

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

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase® zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	thyroid cancer OR thyroid carcinoma	78 006
2	Euroqol OR EQ 5D OR Health utility index OR SF 6D	14 469
3	#1 AND #2	13

Data przeszukania bazy danych: 19.07.2019 r.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

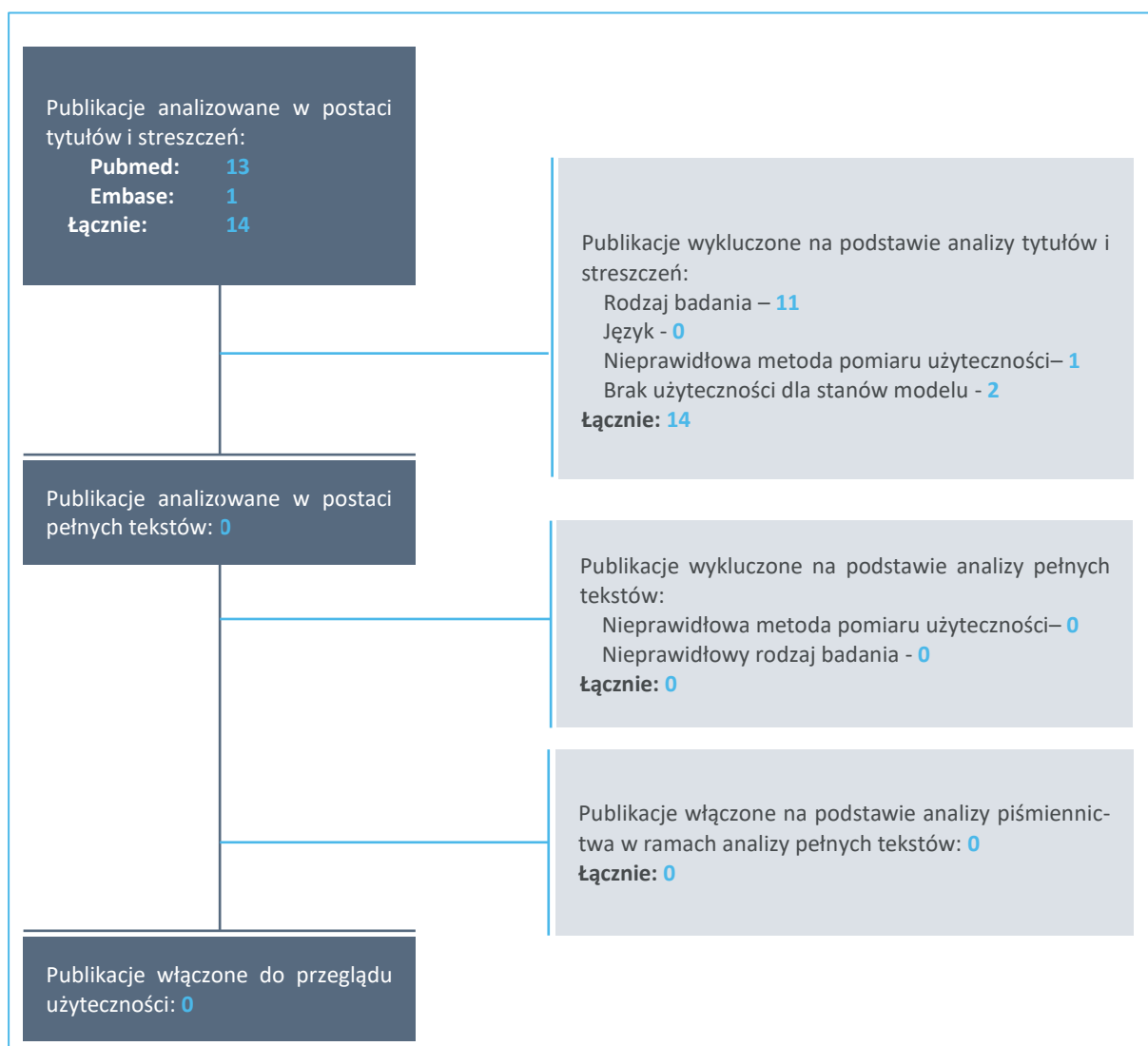
Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Embase®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	thyroid cancer OR thyroid carcinoma	63 685
2	Euroqol OR EQ 5D OR Health utility index OR SF 6D	1 377
3	#1 AND #2	1
Data przeszukania bazy danych: 19.07.2019 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **14 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów nie włączono żadnej publikacji, gdyż nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowanych *a priori* kryteriów włączenia.

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

Wykres 9. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do wyników przeglądu systematycznego. W analizie wykorzystano użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych podczas analizy jakości życia przeprowadzonej w ramach badania *DECISION*.

4.6.2.2 Ocena użyteczności w badaniu *DECISION*

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health Related Quality of Life*) w badaniu *DECISION* przeprowadzono z użyciem trzech instrumentów – kwestionariusza EuroQoL-5D (EQ-5D), wizualnej skali analogowej EuroQoL (EQ-VAS) oraz kwestionariusza ogólnego *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G), przy czym użyteczności oparte na preferencjach mierzono indek-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

sem EQ-5D. Odpowiedzi na pytania zawarte w danym kwestionariuszu były udzielane samodzielnie przez pacjenta, wyjściowo oraz pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu. Ogółem, odsetek całkowicie wypełnionych kwestionariuszy wyniósł 96%. Dla każdego z instrumentów pomiaru HRQoL wykazano istotne statystycznie różnice między grupami sorafenibu i placebo w fazie podwójnego zaślepienia, na korzyść placebo (EQ-5D index: sorafenib – 0,693, placebo – 0,763; MD = -0,07; $p < 0.0001$). Z drugiej strony, za minimalną istotną kliniczną różnicę (MID) uznaje się zmianę EQ-5D o co najmniej 0,10-0,12 (Pickard 2007). W związku z powyższym, pomimo wykazania istotnej statystycznie różnicy, zaobserwowany efekt może nie być znamienny klinicznie. W analizie podstawowej zastosowano podejście konserwatywne, przyjmując oddzielne dla obu ramion użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby. Użyteczności te obliczono jako średnie ważone z wartości EQ-5D w kolejnych cyklach leczenia (tj. w trakcie otrzymywania sorafenibu lub placebo w fazie podwójnie zaślepionej), gdzie wagi stanowiły liczby pacjentów poddanych ocenie w poszczególnych cyklach (Załącznik 9.4, str. 109).

Ponieważ w badaniu *DECISION* nie wykonywano rutynowo pomiaru użyteczności po wystąpieniu progresji choroby, średnią użyteczność w stanie progresji obliczono na podstawie średniej ważonej użyteczności bezpośrednio po zakończeniu leczenia w grupach sorafenibu i placebo (podobnie, wagi stanowiły liczebności chorych wypełniających kwestionariusz). W modelu założono, że użyteczność po progresji jest jednakowa u wszystkich chorych niezależnie od otrzymywanego wcześniej leczenia. W badaniu *DECISION*, 312 z 416 pacjentów (76%) zakończyło leczenie w fazie podwójnie zaślepionej z powodu progresji choroby lub zdarzenia niepożądanego związanego z progresją choroby, w związku z czym pomiar EQ-5D po ostatnim cyklu leczenia można uznać za reprezentatywny dla użyteczności w stanie po progresji. Zestawienie obliczonych średnich użyteczności z badania *DECISION* zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe dane dla poszczególnych cykli leczenia przedstawiono w załączniku (Załącznik 9.4, str. 109).

Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu *DECISION*.

Stan zdrowotny	Strategia leczenia	Użyteczność (indeks EQ-5D) Średnia [SE]
Choroba stabilna (PFS)	Sorafenib	■
	BSC	■
Progresja choroby (PP)	Sorafenib/BSC	■

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

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

4.6.3 Analiza kosztów

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

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (*MZ 27/06/2019*).

4.6.3.1 Koszty lekowe sorafenibu

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

Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Nexavar® przedstawiono w Rozdziale 2.5 (str. 19). W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leku Nexavar®.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 14. Warunki refundacji produktu leczniczego Nexavar®.

Kategoria	Cena
Nexavar®, 112 tab. a 200 mg	
Cena zbytu netto	12 640,50 zł
Cena hurtowa brutto	14 334,33 zł
Limit finansowania	14 334,33 zł

W wariantcie bez uwzględnienia RSS przyjęto cenę za opakowanie Nexavar® równą **14 334,33 zł**.

Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka cena za opakowanie jednostkowe

██

██

██

Średni koszt lekowy na cykl modelu (28 dni) obliczono przy założeniu średnie dawki dobowej leku w wysokości 651 mg (równoważnie – założeniu intensywności dawki równej 81,4%), tj. średniej rzeczywistej dawki sorafenibu w badaniu *DECISION* (Brose 2014).

Tabela 15. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu.

Wariant analizy	Cena za opakowanie	Cena za miligram substancji	Liczba zużytych miligramów substancji na cykl	Koszty lekowe na cykl
Bez uwzględnienia RSS	14 334,33 zł	0,6399 zł	18 228 mg	11 664,56 zł
Z uwzględnieniem RSS	████████	████████		████████

Koszty lekowe przedstawione w Tabela 15 naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent przyjmował leczenie. Czas trwania terapii określono przy pomocy krzywej ToT, omówionej szczegółowo w Rozdziale 4.6.1.1.3 (str. 43).

W analizie wrażliwości testowano założenie minimalnej i maksymalnej dziennej dawki sorafenibu, obliczonych w oparciu o podany w badaniu błąd standardowy wyznaczenia tej wartości. Uwzględniono również scenariusz, w którym pominięto krzywą ToT i przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą leczeni aż do progresji choroby (zgodnie z krzywą PFS).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

4.6.3.2 Koszt podania sorafenibu

Produkt leczniczy Nexavar® jest stosowany doustnie, samodzielnie przez chorego. Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) oraz sposób podania leku założono, że wydanie produktu Nexavar® świadczeniobiorcom będzie rozliczane z częstotliwością raz na 28 dni w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym 108,16 zł (DGL 007/2019).

Przekłada się to bezpośrednio na koszty administracji leczenia w wysokości 108,16 zł w każdym cyklu, w którym przyjmowany jest sorafenib.

4.6.3.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym

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

Koszty diagnostyki oraz monitorowania wyznaczono poprzez przypisanie kosztów jednostkowych świadczeniom wymienionym w opisie projektu program (Rozdział 9.3, str. 106).

Zasady diagnostyki w programie, przy kwalifikacji do leczenia oraz w ramach monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności terapii, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu.

Badanie	Częstotliwość wykonywania
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
Morfologia krwi z rozmazem	Jednorazowo przy kwalifikacji
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	Jednorazowo przy kwalifikacji
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	Jednorazowo przy kwalifikacji
Oznaczenie stężenia kreatyniny	Jednorazowo przy kwalifikacji
Oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)	Jednorazowo przy kwalifikacji
Test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym	Jednorazowo przy kwalifikacji
Scyntygrafia kości	Jednorazowo przy kwalifikacji

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Badanie	Częstotliwość wykonywania
Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy	Jednorazowo przy kwalifikacji
RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej	Jednorazowo przy kwalifikacji
Elektrokardiogram	Jednorazowo przy kwalifikacji
Pomiar ciśnienia tętniczego	Jednorazowo przy kwalifikacji
Inne badania w razie wskazań klinicznych	W razie wskazań klinicznych
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	
Morfologia krwi z rozmazem	Co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące) ¹⁾
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	Co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące) ¹⁾
Oznaczenie stężenia kreatyniny	Co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące) ¹⁾
Oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)	Co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące) ¹⁾
Elektrokardiogram	Pierwsze badanie po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy ¹⁾
Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała	Pierwsze badanie po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy ¹⁾
Inne badania w razie wskazań klinicznych	W razie wskazań klinicznych

¹⁾ Badanie to należy również wykonać w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu z powodu innego niż progresja choroby.

Ceny jednostkowe poszczególnych badań zaczerpnięto z następujących źródeł:

- Ceny badań obrazowych (scyntygrafii, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego) rozliczanych w ramach Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnnych (ASDK) przyjęto na poziomie określonym w odpowiednim zarządzeniu Prezesa NFZ (*DSOZ 022/2018*),
- Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania badań laboratoryjnych oraz mniej kosztochłonnnych badań obrazowych (RTG, EKG), ceny tych badań (jak również testu ciążowego i pomiaru ciśnienia tętniczego) oszacowano w oparciu o aktualne, dostępne *online* cenniki usług wybranych 5 świadczeniodawców.

Zestawienie cen jednostkowych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

Badanie	Średnia cena	Źródło
Badania laboratoryjne		
Morfologia krwi z rozmazem	9,70 zł	
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	1,20 zł	
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	7,60 zł	Na podstawie komercyjnych cenników usług świadczeniodawców (Rozdział 9.5, str. 110)
Oznaczenie stężenia kreatyniny	6,80 zł	
Oznaczenie aktywności AspAT	6,90 zł	
Oznaczenie aktywności ALAT	6,90 zł	
Badania obrazowe z zakresu ASDK		
Scyntygrafia kości	377,00 zł	DSOZ 022/2018 („Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)”)
Tomografia komputerowa głowy	171,00 zł	DSOZ 022/2018 („TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego”)
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	192,00 zł	DSOZ 022/2018 („TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego”)
Tomografia komputerowa klatki piersiowej	192,00 zł	DSOZ 022/2018 („TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego”)
Rezonans magnetyczny obszaru ciała	463,00 zł	DSOZ 022/2018 („MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego”)
Inne badania diagnostyczne		
Test ciążowy	9,75 zł	
RTG klatki piersiowej	301,25 zł	Na podstawie komercyjnych cenników usług świadczeniodawców (Rozdział 9.5, str. 110)
Elektrokardiogram	28,75 zł	
Pomiar ciśnienia tętniczego	9,00 zł	

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Roczną wartość ryczału za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym, przy czym liczbę wykonanych badań określono na podstawie zasad diagnostyki w projekcie programu lekowego (Tabela 16). Kalkulacje rocznego ryczału przedstawiono w następującej tabeli. Szczegółowe objaśnienia związane z liczbą wykonań poszczególnych badań zamieszczono w przypisach pod tabelą.

Tabela 18. Oszacowanie rocznego ryczału diagnostycznego w programie lekowym.

Badanie	Cena jednostkowa [zł]	Liczba jednostek / rok	Koszt ważony [zł]
Badania przy kwalifikacji do leczenia			
Morfologia krwi z rozmazem	9,70	1 ³⁾	8,20
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	1,20	1 ³⁾	0,80
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	7,60	1 ³⁾	6,00
Oznaczenie stężenia kreatyniny	6,80	1 ³⁾	6,40
Oznaczenie aktywności AspAT	6,90	1 ³⁾	5,90
Oznaczenie aktywności AlAT	6,90	1 ³⁾	5,90
Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym	9,75	0,08 ⁴⁾	0,68
Scyntygrafia kości	377,00	1 ³⁾	401,10
Tomografia komputerowa jamy brzusznej	192,00	1 ³⁾	389,70
RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej	246,63 ¹⁾	1 ³⁾	147,30
Elektrokardiogram	28,75	1 ³⁾	18,00
Pomiar ciśnienia tętniczego	9,00	1 ³⁾	5,00
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia			
Morfologia krwi z rozmazem	9,70	5,45 ⁵⁾	44,67
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	7,60	5,45 ⁵⁾	32,69
Oznaczenie stężenia kreatyniny	6,80	5,45 ⁵⁾	34,87
Oznaczenie aktywności AspAT	6,90	5,45 ⁵⁾	32,14
Oznaczenie aktywności AlAT	6,90	5,45 ⁵⁾	32,14

Badanie	Cena jednostkowa [zł]	Liczba jednostek / rok	Koszt ważony [zł]
Elektrokardiogram	28,75	2,23 ⁶⁾	40,14
Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała	327,50 ²⁾	2,23 ⁶⁾	826,27
Razem [zł]		1 856,54	

¹⁾ Obliczone jako średnia z badań RTG oraz TK.

²⁾ Obliczone jako średnia z badań TK oraz rezonansu magnetycznego.

³⁾ Wykonywane jednorazowo, przy kwalifikacji do programu, u wszystkich chorych.

⁴⁾ Wykonywane jednorazowo, przy kwalifikacji do programu, u kobiet w wieku rozrodczym. Na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania *DECISION* (średni wiek = 61,5 lat [SD= 11,7], odsetek kobiet = 49,8%) oszacowano, przy założeniu normalności rozkładu wieku oraz jednakowej struktury wiekowej dla obu płci, że proporcja kobiet w wieku poniżej 50 lat (tożsamy z wiekiem rozrodczym) wynosi 15,2%. Stąd też udział kobiet w wieku rozrodczym w całej populacji leczonych wynosi 7,6% (15,2% x 48,6%).

⁵⁾ Zgodnie z proponowanym programem lekowym (Rozdział 9.3, str. 106) badania laboratoryjne wykonywane są co 8-12 tygodni. Na potrzeby analizy przyjęto, że będą one wykonywane co 10 tygodni. Ponadto badania te wykonywane będą również w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby. Odsetek chorych, którzy kończą leczenie sorafenibem z przyczyn innych niż progresja lub zgon, obliczono na podstawie przepływu chorych w badaniu *DECISION* (48 z 207 pacjentów, tj. 23%), ostatecznie średnia liczba świadczeń w skali rocznej przypadających na jednego pacjenta wynosi 5,45 (365,25/7/10 + 0,23).

⁶⁾ Zgodnie z proponowanym programem lekowym (Rozdział 9.3, str. 106) badania obrazowe wykonywane są dwa razy w roku. Ponadto badania te wykonywane będą również w chwili podjęcia decyzji o wyłączeniu z programu z powodu innego niż progresja choroby. Odsetek chorych, którzy kończą leczenie sorafenibem z przyczyn innych niż progresja lub zgon, obliczono na podstawie przepływu chorych w badaniu *DECISION* (48 z 207 pacjentów, tj. 23%), ostatecznie średnia liczba świadczeń w skali rocznej przypadających na jednego pacjenta wynosi 2,23 (2 + 0,23).

Ostatecznie, roczny koszt diagnostyki w programie „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)” oszacowano na 1 856,54 zł. W każdym 28-dniowym cyklu modelu naliczono wartość ryczału w wysokości 142,32 zł (proporcjonalnie do całego rocznego kosztu).

Badania diagnostyczne w programie leczenia RAI-R DTC wykonuje się przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem, a następnie co 8-12 tygodni (badania laboratoryjne) lub co 6 miesięcy (badania obrazowe). Zakładając, że diagnostyka w okresie leczenia będzie rozliczana łącznie z podaniem leku w ramach uwzględnionej oddzielnie, realizowanej raz na 28 dni wizyty ambulatoryjnej (Rozdział 4.6.3.2, str.51), do rocznych kosztów diagnostyki w ramieniu sorafenibu doliczono koszt wizyty ambulatoryjnej (podczas kwalifikacji do leczenia) o wycenie 108,16 zł, rozliczanej w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (*DGL 007/2019*).

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 19. Założenia skrajnych oszacowań cen ryczaftu w analizie wrażliwości.

	Oszacowanie podstawowe	Oszacowanie minimalne	Oszacowanie maksymalne
Częstość wykonywania badań laboratoryjnych	średnio co 10 tygodni	Co 12 tygodni (max. z zakresu 8-12 tyg.)	Co 8 tygodni (min. z zakresu 8-12 tyg.)
Odsetek chorych, u których wykonywane są badania w momencie zakończenia leczenia z powodu innego niż progresja/zgon	23%	17% (dolna granica 95% CI dla proporcji z badania DECISION) *	29% (górną granica 95% CI dla proporcji z badania DECISION) *
Ceny badań laboratoryjnych	Średnia z cenników 5 świadczeniodawców	Minimalne ceny spośród uwzględnionych cenników świadczeniodawców	Maksymalne ceny spośród uwzględnionych cenników świadczeniodawców
Inne	Koszt RTG lub TK klatki piersiowej obliczany jako średnia z cen ww. badań; Koszt TK lub RM obszaru ciała obliczany jako średnia z cen ww. badań	Koszt RTG lub TK klatki piersiowej obliczany jako niższa z cen ww. badań Koszt TK lub RM obszaru ciała obliczany jako niższa z cen ww. badań	Koszt RTG lub TK klatki piersiowej obliczany jako wyższa z cen ww. badań Koszt TK lub RM obszaru ciała obliczany jako wyższa z cen ww. badań
Roczna kwota ryczaftu	1 856,54	1 381,69	2 486,71

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

Minimalna i maksymalna roczna kwoty ryczaftu za diagnostykę w programie wynoszą odpowiednio 1 381,69 zł i 2 486,71 zł.

4.6.3.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia

W modelu uwzględniono koszty działań niepożądanych w stopniu 3. oraz 4., dla których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania w badaniu DECISION (AKL Nexavar 2019).

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

Tabela 20. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. w badaniu DECISION.

Działanie niepożądane	Sorafenib			Placebo		
	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość/cykl	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość/cykl
Zespół ręka-stopą	45	2 746,79	1,64%	-	2 117,57	0,00%
Biegunka	15	2 746,79	0,55%	2	2 117,57	0,09%

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Działanie niepożądane	Sorafenib			Placebo		
	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość/cykl	Liczba epizodów (N)	Pacjentocykle	Częstość/cykl
Wysypka lub złuszczenie skóry	11	2 746,79	0,40%	-	2 117,57	0,00%
Zmęczenie	13	2 746,79	0,47%	3	2 117,57	0,14%
Utrata masy ciała	16	2 746,79	0,58%	4	2 117,57	0,19%
Nadciśnienie tętnicze krwi	21	2 746,79	0,76%	9	2 117,57	0,43%
Zmniejszenie łaknienia	5	2 746,79	0,18%	-	2 117,57	0,00%

Powyższe częstości zdarzeń niepożądanych różnią się od wartości przedstawionych w publikacji *Brosse 2014*, co wynika z faktu, że dane z publikacji dotyczyły odsetków pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod danego zdarzenia w czasie całego leczenia, podczas gdy w modelu uwzględniono częstości rozumiane jako liczby epizodów przypadających na jednego leczonego, dodatkowo w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia. Biorąc pod uwagę, że poszczególne zdarzenia mogły wystąpić wielokrotnie u jednego chorego, zastosowane podejście nie jest obciążone ryzykiem niedoszacowania kosztów leczenia AE.

W ramach przeprowadzonej ankiety dotyczącej leczenia RAI-R DTC nie uzyskano oszacowań zużycia zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych (Załącznik 9.7, str. 121). W związku z powyższym, koszty leczenia AE określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Nexavar® we wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego, dostarczonej przez Wnioskodawcę¹. Przeprowadzono łącznie sześć wywiadów z polskimi ekspertami w dziedzinie onkologii i hepatologii ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]). Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia (MZ 27/06/2019), Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz w przypadku leków nier refundowanych – bazy leków Medycyny Praktycznej. Zestawienie całkowitych kosztów poszczególnych AE zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast kalkulacje szczegółowe przedstawiono w załączniku (Załącznik 9.6, str. 112). Nie rozróżniano kosztów leczenia AE w zależności od stopniach nasilenia.

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

Tabela 21. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych st. 3.-4.

Działanie niepożądane	Koszt leczenia pojedynczego epizodu	
	PPP	PPP+P
Zespół ręka-stopa	817,80 zł	817,80 zł
Biegunka	654,62 zł	668,02 zł
Wysypka lub złuszczenie skóry	65,00 zł	65,00 zł
Zmęczenie	329,44 zł	419,96 zł
Utrata masy ciała	348,13 zł	349,83 zł
Nadciśnienie tętnicze krwi	656,89 zł	671,48 zł
Zmniejszenie łaknienia	348,13 zł ¹⁾	349,83 zł ¹⁾

¹⁾ Przyjęto koszt jak dla utraty masy ciała

Cykliczny (28-dniowy) koszt leczenia AE dla każdej strategii obliczono jako sumę iloczynów częstości występowania poszczególnych zdarzeń i jednostkowego kosztu ich leczenia. Całkowite oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na jeden cykl modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Średni koszt leczenia AEs w porównywanych ramionach terapii DTC, w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu.

Strategia leczenia	Koszt leczenia AE / cykl 28-dniowy	
	PPP	PPP+P
Sorafenib	25,21	25,81
BSC	4,40	4,60

Cykliczny koszt leczenia AE w wysokości 25,81 zł (PPP+P) / 25,21 zł (PPP) naliczano w każdym 28-dniowym cyklu przebywania chorych na terapii sorafenibem, a koszt równy 4,60 (PPP+P) / 4,40 zł (PPP) naliczano w okresie leczenia BSC przed progresją choroby.

4.6.3.5 Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC)

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury nie zidentyfikowano publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia objawowego chorych z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W związku z powyższym, zużycie zasobów związanych

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

z rutynową opieką nad chorymi z RAI-R DTC uzyskano od eksperta klinicznego (dr n. med. ██████████) w ramach przeprowadzonej ankiety. Wzór i wyniki kwestionariusza przedstawiono w Załączniku 9.7 (str. 121). Kalkulację kosztów BSC przeprowadzono w podziale na farmakoterapię oraz świadczenia niefarmakologiczne (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, diagnostyka). Koszty paliatywnej radioterapii opisano oddzielnie (Rozdział 4.6.3.6, str. 65).

4.6.3.5.1 Koszty farmakoterapii

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

Tabela 23. Zużycie leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.

Grupa leków	Substancja czynna	Odsetek stosujących	Dawkowanie oraz częstość i czas stosowania
Bisfosfoniany	Kwas pamidronowy	10% ¹⁾	90 mg co 4 tyg.; terapia ciągła
	Kwas zoledronowy	10% ¹⁾	4 mg co 4 tyg.; terapia ciągła
Hormony tarczycy	Lewotyroksyna	100%	225 mcg/d; terapia ciągła ³⁾
Leki przeciwbólowe	NLPZ (diklofenak)	8,3% ²⁾	100 mg/d; terapia ciągła ⁴⁾
	Słabe opioidy (tramadol)	8,3% ²⁾	300 mg/d; terapia ciągła ⁴⁾
	Silne opioidy (morfina)	8,3% ²⁾	100 mg/d; terapia ciągła ⁴⁾
Steroidy	Prednizon	5%	10 mg/d; terapia ciągła ⁴⁾

¹⁾ Ekspert wśród bisfosfonianów wskazał również kwas koldronowy, dla którego nie przedłużono decyzji refundacyjnej (MZ 27/06/2019), założono, że pozostałe uwzględnione bisfosfoniany (kwas pamidronowy, kwas zoledronowy) przejmą jego udziały (10%, obu lekom doliczono po 5%).

²⁾ Łącznie 20-30% dla wszystkich grup leków; w analizie założono jednakowy udział NLPZ, silnych i słabych opioidów, pomijając możliwość stosowania skojarzenia ww. leków

³⁾ Średnia z zakresu dawek 150-300 mcg/d dla wskazania "terapia supresyjna w raku tarczycy"; na podst. ChPL Euthyrox N 75

⁴⁾ Dawkę dobową założono na poziomie DDD.

Ceny jednostkowe wykorzystanych preparatów poszczególnych substancji czynnych przedstawia tabela na następnej stronie. Do obliczeń wybrano preparaty stanowiące podstawę limitu w grupie. Wyjątkiem jest preparat DicloDuo (niesteroidowy lek przeciwzapalny), który przyjęto do obliczeń w miejsce

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

leku stanowiącego podstawę limitu w grupie – Meloxistad (grupa o identyfikatorze 141.1), gdyż zawiera on inną substancję czynną niż podstawa grupy (diclofenacum zamiast meloxicamum).

Tabela na następnej stronie przedstawia zgodne z aktualnymi warunkami refundacji (MZ 27/06/2019) ceny jednostkowe oraz obliczone na ich podstawie ceny za miligram substancji czynnej.

Tabela 24. Warunki refundacji leków wykorzystywanych w ramach najlepszego leczenia objawowego (MZ 27/06/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Zawartość opakowania [mg]	Koszt za miligram [PPP+P]	Koszt za miligram [PPP]
Dinatrii pamidronas	Pamifos-90, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg	1 fiol. z prosz.po 90 mg + 1 amp.po 10 ml	361,21 zł	3,20 zł	358,01 zł	90	4,0134 zł	3,9779 zł
Acidum zoledronicum	Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	100,64 zł	3,20 zł	97,44 zł	4	25,1600 zł	24,3600 zł
Levothyroxinum natriicum	Euthyrox N 125, tabl., 125 µg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	17,93 zł	8,89 zł	9,04 zł	12,5	1,4344 zł	0,7232 zł
Diclofenacum	DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	14,53 zł	8,79 zł	5,74 zł	2 250	0,0065 zł	0,0026 zł
Tramadolum	Doreta, tabl. powl., 75+650 mg	90 szt.	41,36 zł	0,00 zł	41,36 zł	6 750	0,0061 zł	0,0061 zł
Morphinum	MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	270,54 zł	0,00 zł	270,54 zł	12 000	0,0225 zł	0,0225 zł
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	29,60 zł	0,00 zł	29,60 zł	500	0,0592 zł	0,0592 zł

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Kalkulacje cyklicznego, 28-dniowego kosztu farmakoterapii zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – leki.

Substancja czynna	Odsetek stosujących	Zużycie [mg/d.]	Cena / mg [zł]		Koszt / 28 dni [zł] ¹⁾	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Kwas pamidronowy	10%	3,21	4,0134	3,9779	36,12	35,80
Kwas zoledronowy	10%	0,14	25,1600	24,3600	10,06	9,74
Lewotyroksyna	100%	0,225	1,4344	0,7232	9,04	4,56
NLPZ - diklofenak	8,3%	100	0,0065	0,0026	1,51	0,60
Słabe opioidy - tramadol	8,3%	300	0,0061	0,0061	4,29	4,29
Silne opioidy – morfina	8,3%	100	0,0225	0,0225	5,26	5,26
Prednizon	5%	10	0,0592	0,0592	0,83	0,83
Całkowite koszty farmakoterapii					67,11	61,07

¹⁾ Koszt ważony odsetkiem stosujących, obliczany jako: % stosujących × zużycie mg/dzień × cena / mg × 28

Koszt leków stosowanych w ramach rutynowej opieki oszacowano na 61,07 zł (PPP) i 67,11 zł (PPP+P) w przeliczeniu na cykl 28-dniowy. Ze względu na fakt, że sorafenib stanowi terapię dodaną do BSC założono, że zużycie leków towarzyszących będzie jednakowe dla porównywanych strategii. Jako że leczenie towarzyszące stosowane jest w każdej fazie choroby, koszty farmakoterapii naliczono zarówno w stanie przed jak i po progresji choroby.

4.6.3.5.2 Koszty świadczeń nefarmakologicznych

Zgodnie ze strukturą modelu farmakoekonomicznego, oszacowania zużytych zasobów przedstawiono w podziale na okresy choroby stabilnej (PFS) i po progresji choroby. W modelu przyjęto, że cykliczne koszty opieki po wystąpieniu progresji choroby są jednakowe w obu ramionach leczenia, tj. niezależne od wcześniej stosowanej terapii. W kwestionariuszu nie uwzględniano zasobów zużywanych w ramach programu lekowego, gdyż koszty ponoszone w tym okresie szacowano oddzielnie w oparciu o projekt programu (Załącznik 9.3, str. 106). Oddzielnie uwzględniano także koszty związane z leczeniem działań niepożądanych w grupach sorafenibu i BSC (opisane w Rozdziale 4.6.3.4, str. 56).

Dane dotyczące zużycia świadczeń w ramach BSC, przedstawione przez eksperta w kwestionariuszu (Załącznik 9.7, str. 121), podsumowano w poniższej tabeli.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 26. Zużycie zasobów związanych z rutynową opieką w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia nefarmakologiczne.

Świadczenie	Choroba stabilna (PFS)		Progresja choroby	
	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania	% chorych otrzymujących świadczenie	Częstość stosowania
Porada onkologiczna	100%	co 6 mies.	100%	co 3-6 mies.
Scyntygrafia kości	10-20%	co 12 mies.	10-20%	co 12 mies.
TK głowy	10%	co 6-12 mies.	10%	co 3-6 mies.
TK jamy brzusznej	25-30%	co 6-12 mies.	25-30%	co 6 mies.
TK klatki piersiowej	60-70%	co 6-12 mies.	60-70%	co 6 mies.
Badanie rezonansu magnetycznego	20-30%	co 12 mies.	20-30%	co 6 mies.
PET/CT	30-40%	co 12 mies.	30-50%	co 6-12 mies.

Koszty jednostkowe przypisane poszczególnym świadczeniom przedstawia kolejna tabela.

Tabela 27. Koszty jednostkowe świadczeń nefarmakologicznych w ramach rutynowej opieki chorych z RAI-R DTC.

Świadczenie	Sposób rozliczenia	Koszt jednostkowy	Źródło
Porada onkologiczna	„W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”	65,00 zł	DSOZ 064/2018
Scyntygrafia kości	„Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)”	377,00 zł	DSOZ 022/2018
TK głowy	„TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego”	171,00 zł	DSOZ 022/2018
TK jamy brzusznej	„TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego”	192,00 zł	DSOZ 022/2018
TK klatki piersiowej	„TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego”	192,00 zł	DSOZ 022/2018
Badanie rezonansu magnetycznego	„MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego”	463,00 zł	DSOZ 022/2018
PET/CT	„Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I”	2 714,00 zł	DSOZ 011/2019

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Na podstawie częstości stosowania, odsetka pacjentów otrzymujących świadczenie oraz jednostkowego kosztu danego świadczenia obliczono koszty BSC w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu. W przypadkach, gdy oszacowania odsetków pacjentów zostały przedstawione w postaci zakresu, w obliczeniach przyjmowano wartość średnią z zakresu.

Tabela 28. Koszt BSC w okresie przed i po progresji choroby (świadczenia niefarmakologiczne).

Świadczenie	Choroba stabilna (PFS)		Progresja choroby		Koszt jednostkowy świadczenia [zł]	Koszt 28-dniowy [zł]	
	% chorych otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / rok	% chorych otrzymujących świadczenie	Liczba świadczeń / rok		Choroba stabilna (PFS)	Progresja choroby
Porada onkologiczna	100%	2,0	100%	2,7	65,00	9,97	13,29
Scyntygrafia kości	15%	1,0	15%	1,0	377,00	4,34	4,34
TK głowy	10%	1,3	10%	2,7	171,00	1,75	3,50
TK jamy brzusznej	28%	1,3	28%	2,0	192,00	5,40	8,10
TK klatki piersiowej	65%	1,3	65%	2,0	192,00	12,76	19,13
Badanie rezonansu magnetycznego	25%	1,0	25%	2,0	463,00	8,87	17,75
PET/CT	35%	1,0	40%	1,3	2 714,00	72,82	97,09
Całkowite koszty [zł]						115,89	163,19

Koszt świadczeń stosowanych w ramach rutynowej opieki, w przeliczeniu na cykl 28-dniowy, oszacowano na 115,89 zł (w ramieniu BSC w okresie choroby stabilnej) i 163,19 zł (po progresji choroby, dla obu ramion leczenia). Koszty te ponoszone są w całości z budżetu płatnika publicznego, zatem są jednakowe z obu rozważanych perspektyw (PPP i PPP+P).

4.6.3.5.3 Zestawienie zbiorcze kosztów rutynowej opieki

Poniższa tabela zawiera podsumowanie (zestawienie zbiorcze) całkowitych kosztów farmakoterapii i innych świadczeń opieki zdrowotnej w okresie choroby stabilnej (przed progresją) oraz po progresji, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz wspólną, płatnik i pacjentów (PPP+P).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 29. Koszty rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC w okresie przed i po wystąpieniu progresji choroby.

Stan zdrowotny	Koszt / 28 dni [zł] - świadczenia	Koszt / 28 dni [zł] - leki	
	PPP i PPP+P	PPP	PPP+P
Sorafenib, okres wolny od progresji	Koszty podania leku, diagnostyki i monitorowania w programie uwzględnione oddzielnie.	67,11 ¹⁾	61,07 ¹⁾
BSC, okres wolny od progresji	115,89	67,11	61,07
Progresja choroby	177,06	67,11	61,07

¹⁾ Jedynie koszty leków towarzyszących, koszt sorafenibu uwzględniono oddzielnie.

W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne koszty rutynowej opieki w zakresie kosztów świadczeń. Do utworzenia wariantów tych oszacowań wykorzystano skrajne wartości odsetków pacjentów korzystających z danego świadczenia oraz częstości jego wykorzystania podanych przez eksperta klinicznego w wypełnionym kwestionariuszu. Wyznaczone tym sposobem skrajne koszty świadczeń (bez farmakoterapii) wyniosły, w przeliczeniu na cykl modelu: 96,19 zł (PFS), 117,11 zł (PP) w wariancie minimalnym oraz 141,68 zł (PFS) i 248,13 zł (PP) w wariancie maksymalnym.

4.6.3.6 Koszty radioterapii paliatywnej

Zgodnie z opinią dr n.med. [REDAKTOWANE] przedstawioną w ramach przeprowadzonej ankiety, paliatywna radioterapia jest stosowana (obok innego leczenia objawowego) u 30 do 40% chorych z RAI-R DTC. W analizie przyjęto, że kurs RTH otrzymuje:

- 35% (średnia z zakresu podanego przez eksperta) chorych w ramieniu komparatora (BSC),
- W ramieniu sorafenibu – 35% chorych w momencie wystąpienia progresji choroby.

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

- Katalogu radioterapii (świadczenie „teleradioterapia paliatywna”) – koszt samej procedury,
- Katalogu świadczeń odrębnych (świadczenie „Hospitalizacja do teleradioterapii /terapii prototypowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż.”) – koszt hospitalizacji do radioterapii.

Dopiero po zsumowaniu cen obu świadczeń otrzymujemy się pełną wycenę świadczenia teleradioterapii paliatywnej. Ceny obu świadczeń przyjęto za dostępnymi *online* statystykami Narodowego Funduszu

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Zdrowia (*statystyki.nfz.gov.pl*). W przypadku kosztu samej procedury wykorzystano średnią wartość hospitalizacji w ostatnim dostępnym roku kalendarzowym (2018 r.), zaś do oceny kosztu hospitalizacji wykorzystano średnią wartość grupy (również za 2018 r.).

Tabela 30. Wycena teleradioterapii paliatywnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	3 297,01 ¹⁾
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii /terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż.	2 582,23 ²⁾

¹⁾ Średnia wartość hospitalizacji za 2018 r.

²⁾ Średnia wartość grupy za 2018 r.

Ostatecznie, koszt kursu radioterapii paliatywnej, obliczony jako suma kosztu procedury (3 297,01 zł) i hospitalizacji do radioterapii (2 582,23 zł), wynosi 5 879,24 zł. W modelu założono, że u każdego chorego stosowany jest maksymalnie jeden kurs RTH.

Podsumowując, koszt kursu radioterapii paliatywnej naliczono w modelu:

- Jednokrotnie u 35% chorych w strategii BSC
- U 35% chorych po progresji po terapii sorafenibem; innymi słowy, w cyklu, w którym wystąpiła progresja choroby naliczono koszt wynoszący $35\% \times 5\,879,24\text{ zł} = 2\,057,73\text{ zł}$. Liczbę pacjentów, u których wystąpiła progresja w kolejnych miesiącach programu obliczano w oparciu o przebieg krzywych PFS (założono jednocześnie, że zgon jest zawsze poprzedzony progresją choroby).

4.7 Walidacja modelu

4.7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- Założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego)
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 5.5.1 (str. 77).

4.7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania sorafenibu we wskazaniu leczenia raka tarczycy (Rozdział 3, str. 21). Do wyników przeglądu włączono cztery publikacje (*Carrasquilla-Sotomayor 2017, Erdal 2015, Tremblay 2016, Wilson 2017*). Porównania ich wyników z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 7, str. 98).

4.7.3 Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono

z wynikami podanymi w badaniach obserwacyjnych włączonych do wyników analizy klinicznej (AKL Nexavar 2019).

Przeżycie całkowite (OS)

W analizie klinicznej opisano wyniki analizy przeżycia całkowite z odnalezionych 12 badań. Większość badań podawała medianę OS, niektóre również odsetki przeżycia całkowitego w konkretnych punktach czasowych. Wyniki z badań obserwacyjnych zestawiono z wynikami modelu ekonomicznego (przeżycie całkowite w ramieniu BSC). Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników badań obserwacyjnych z wynikami modelowania.

Tabela 31. Zestawienie wyników badań obserwacyjnych i modelu ekonomicznego (PFS, ramię BSC).

Kategoria	Zakres z badań obserwacyjnych ¹⁾	Wyniki modelu ekonomicznego (analiza podstawowa) ²⁾
Mediana OS	10,0-37,5 miesięcy	31,0 miesięcy
Przeżycie całkowite po 12 miesiącach	41,1%-87,0%	82,2%
Przeżycie całkowite po 24 miesiącach	42,9%-72,0%	61,2%

¹⁾ Szczegółowy opis wyników oraz badań włączonych do przeglądu przedstawiono w analizie klinicznej (AKL Nexavar 2019). Na potrzeby porównania wyłączone z analizy wyniki z badań, w których pacjenci otrzymywali leczenie sorafenibem.

²⁾ Wyniki z ramienia komparatora (BSC).

Na podstawie porównania z wynikami badań obserwacyjnych stwierdzono zgodność modelu z dostępnymi danymi długookresowymi dotyczącymi przeżycia całkowitego.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Analiza kliniczna przedstawia wyniki 15 badań, w których podano czas przeżycia wolnego od progresji dla pacjentów leczonych sorafenibem. Wyniki tych badań porównano z wartościami otrzymanymi w modelu ekonomicznym (czas przeżycia bez progresji w ramieniu sorafenibu).

Tabela 32. Zestawienie wyników badań i modelu ekonomicznego (PFS, ramię sorafenibu).

Kategoria	Zakres z badań ¹⁾	Wyniki modelu ekonomicznego (analiza podstawowa) ²⁾
Mediana PFS	9,0-18,0 miesięcy	12,2 miesięcy
Przeżycie bez progresji po 12 miesiącach	30,0%-68,0%	47,8%

¹⁾ Szczegółowy opis wyników oraz badań włączonych do przeglądu przedstawiono w analizie klinicznej (AKL Nexavar 2019).

²⁾ Wyniki z ramienia sorafenibu.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Podobnie jak w przypadku przeżycia całkowitego, również walidacja wyników modelowania w zakresie przeżycia bez progresji przebiegła pozytywnie, wskazując na wiarygodność otrzymanych wyników.

4.8 Zestawienie parametrów modelu

4.8.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 33. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Krzywa przeżycia całkowitego (OS)	Weibulla	Krzywa wykazująca najlepsze dopasowanie do danych z badania <i>DECISION</i>
Hazard względny zgonu	0,69	<i>Brose 2016</i>
Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	Weibulla	Krzywa wykazująca najlepsze dopasowanie do danych z badania <i>DECISION</i>
Czas trwania leczenia	Wyznaczony przy pomocy krzywej ToT (zmodyfikowanej krzywej PFS)	Założenie własne
Intensywność dawki sorafenibu	81,4%	<i>Brose 2014</i>
Cena zbytu netto za opakowanie Nexavar® (112 tab. a 200 mg)	12 640,50 zł	Dane od wnioskodawcy
Efektywna cena opakowania Nexavar® (112 tab a 200 mg) z uwzględnieniem proponowanego RSS	██████████	Dane od wnioskodawcy
Koszt podania sorafenibu	108,16 zł	<i>DGL 007/2019</i>
Koszt diagnostyki / monitorowania w programie	1 856,54 zł/rok	Obliczenia własne
Koszt kursu radioterapii paliatywnej	5 879,24 zł	Obliczenia własne na podstawie <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>
Odsetek chorych otrzymujących radioterapię paliatywną	35%	Opinia eksperta klinicznego
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (leki)	61,07 zł (PPP) 67,11 zł (PPP+P)	Obliczenia własne
Koszt rutynowej opieki w okresie choroby stabilnej (świadczenia)	115,89 zł	Obliczenia własne
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (leki)	61,07 zł (PPP) 67,11 zł (PPP+P)	Obliczenia własne
Koszt rutynowej opieki w okresie progresji choroby (świadczenia)	163,19 zł	Obliczenia własne

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Koszt leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia (Sorafenib)	25,21 zł (PPP) 25,81 zł (PPP+P)	Obliczenia własne
Koszt leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia (BSC)	4,40 zł (PPP) 4,60 zł (PPP+P)	Obliczenia własne
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (Sorafenib)	■	Dane z badania <i>DECISION</i>
Użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby (BSC)	■	Dane z badania <i>DECISION</i>
Użyteczność w stanie progresji choroby	■	Dane z badania <i>DECISION</i>
Roczna stopa dyskontowania (koszty)	5,0%	<i>AOTMIT 2016</i>
Roczna stopa dyskontowania (efekty)	3,5%	<i>AOTMIT 2016</i>
Horyzont czasowy	30 lat	Założenie własne (dożywotni horyzont czasowy)

4.8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	PFS – ocena lokalna	Dane z oceny centralnej PFS	Dane z oceny lokalnej PFS	-	Alternatywny sposób oceny progresji w badaniu <i>DECISION</i>
2	Leczenie do progresji	Czas leczenia wyznaczony krzywą ToT	Czas leczenia wyznaczony krzywą PFS	-	Założenie własne
3	OS – krzywa log-normalna	Modelowanie przy pomocy krzywej Weibulla	-	Modelowanie przy pomocy krzywej log-normalnej	Alternatywna krzywa parametryczna
4	OS – krzywa log-logarytmiczna	Modelowanie przy pomocy krzywej Weibulla	-	Modelowanie przy pomocy krzywej log-logistycznej	Alternatywna krzywa parametryczna
5	OS HR – z analizy końcowej	0,69	0,77	-	<i>Brose 2016</i>
6	OS HR - wyznaczony metodą IPE	0,69	0,79	-	Alternatywna metoda korekty <i>crossover</i>
7	Alternatywne wartości RDI	81,4%	78,7%	84,1%	Na podstawie przedziału ufności
8	Dyskontowanie	Koszty: 5% Efekty: 3,5%	Koszty: 0% Efekty: 0%	Koszty: 5% Efekty: 5%	<i>AOTMIT 2016</i>
9	HSU – równe PFS dla SOR i BSC	■	■	-	Alternatywne założenie na podstawie braku istotnej klinicznie różnicy w badaniu <i>DECISION</i>

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
10	HSU - alternatywne PP	■	■	■	Na podstawie przedziału ufności
11	HSU - alternatywne PFS SOR	■	■	■	Na podstawie przedziału ufności
12	Alternatywne oszacowanie kosztów diagnostyki (w programie lekowym)	1 856,54 zł	1 381,69 zł	2 486,71 zł	Oszacowanie własne

HR – hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*);

HSU – użyteczności stanów zdrowia (z ang. *Health State Utilities*);

RDI – intensywność dawkowania (z ang. *Relative Dose Intensity*)

4.8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu przypisano *a priori* rozkłady prawdopodobieństwa, z których następnie wybierano losową wartość i generowano wyniki przy uzyskanych wartościach parametrów. Metodą *Monte Carlo* na przestrzeni 1 000 iteracji otrzymano średnie wyniki modelu. Poniższa tabela przedstawia przypisane parametrom modelu rozkłady.

Zestawienie parametrów oraz przypisanych im w analizie probabilistycznej rozkładów przedstawiono w załączonym arkuszu obliczeniowym Microsoft Excel®. Spis parametrów dostępny jest w zakładce „Control Panel”.

5 Wyniki analizy ekonomicznej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

- Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC,
- Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych,
- Wyniki analizy podstawowej,
- Wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

5.1 Zestawienie oszacowań kosztów

Oszacowania kosztów dokonano w horyzoncie dożywotnim, przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 5% (AOTMiT 2016).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.1.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

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

Tabela 35. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP).

Składowa kosztu całkowitego	Sorafenib		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Koszty sorafenibu	██████████	173 464 zł	0 zł
Koszty podania leku w programie	1 608 zł	1 608 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	2 285 zł	2 285 zł	0 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	393 zł	393 zł	43 zł
Koszty rutynowej opieki (BSC) ¹⁾	9 743 zł	9 743 zł	9 756 zł
Łączny koszt	██████████	187 494 zł	9 799 zł

¹⁾ Leki, świadczenia (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka) oraz radioterapia paliatywna.

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka tarczycy z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████ w ramieniu sorafenibu (187,5 tys. zł bez uwzględnienia proponowanego RSS) oraz na 9,8 tys. zł u chorych otrzymujących wyłącznie BSC.

Większość kosztów w ramieniu sorafenibu stanowiły koszty lekowe. Odpowiadały one za █████% kosztów w wariantcie z uwzględnieniem RSS (93% bez RSS). Jako, że w ramieniu komparatora założono brak aktywnego leczenia pacjentów, koszty refundacji sorafenibu odpowiadają za █████% całkowitych kosztów inkrementalnych (98% bez uwzględnienia RSS).

5.1.2 Perspektywa wspólna (PPP+P)

Analogiczne zestawienie wyróżnionych składowych kosztu leczenia DTC z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P), zamieszczono w poniższej tabeli.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 36. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP+P).

Składowa kosztu całkowitego	Sorafenib		BSC
	z uwzględnieniem RSS	bez uwzględnienia RSS	
Koszty sorafenibu	██████████	173 464 zł	0 zł
Koszty podania leku w programie	1 608 zł	1 608 zł	0 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	2 285 zł	2 285 zł	0 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	402 zł	402 zł	45 zł
Koszty rutynowej opieki (BSC) ¹⁾	10 024 zł	10 024 zł	9 976 zł
Łączny koszt	██████████	187 784 zł	10 020 zł

¹⁾ Leki, świadczenia (wizyty ambulatoryjne, diagnostyka) oraz radioterapia paliatywna.

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka tarczycy z perspektywy wspólnej oszacowano na ██████████ w ramieniu sorafenibu (187,8 tys. zł bez uwzględnienia proponowanego RSS) oraz na 10,0 tys. zł u chorych otrzymujących wyłącznie BSC.

Koszty z punktu widzenia perspektywy wspólnej nie różnią się znacząco od kosztów ponoszonych przez samego płatnika publicznego. Wynika to z tego, że główna kategoria kosztów (koszty lekowe sorafenibu) pozostaje niezmienna pomiędzy oboma perspektywami (założony jest brak dopłaty pacjentów do leku).

5.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych

Oszacowania osiągniętych wyników zdrowotnych dokonano w horyzoncie dożywotnym, przyjmując rekomendowaną przez AOTMiT roczną stopę dyskontową równą 3,5% (AOTMiT 2016). W poniższym zestawieniu zaprezentowano również niedyskontowane wyniki zdrowotne.

Tabela 37. Zestawienie wyników zdrowotnych

	Wyniki zdrowotne	Sorafenib	BSC
Czas przeżycia całkowitego [lata]	Niedyskontowane	4,14	3,13
	Dyskontowane (3,5%)	3,72	2,88
Czas wolny od progresji choroby [lata]	Niedyskontowane	1,24	0,77
	Dyskontowane (3,5%)	1,19	0,76

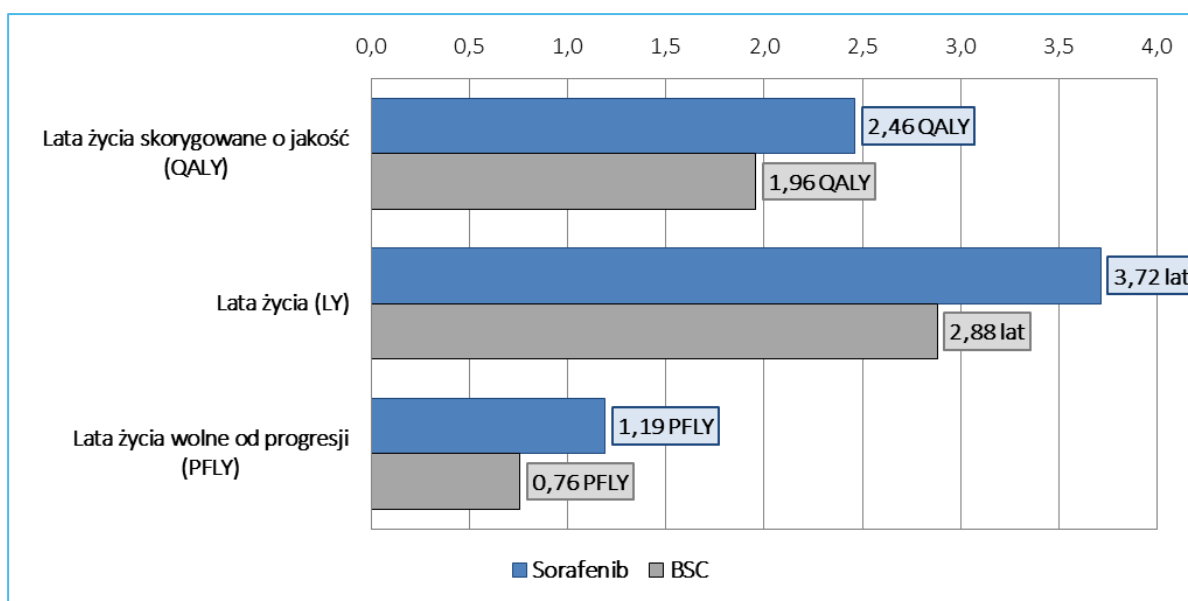
Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wyniki zdrowotne		Sorafenib	BSC
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	Niedyskontowane	2,74	2,12
	Dyskontowane (3,5%)	2,46	1,96

Wyniki z uwzględnieniem dyskontowania przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC.



Zastosowanie sorafenibu zamiast leczenia objawowego prowadzi do wydłużenia zarówno przeżycia wolnego od progresji choroby (dyskontowany efekt inkrementalny: 5,2 miesiący), jak i przeżycia całkowitego (dyskontowany efekt inkrementalny: 10,0 miesiący). Wiąże się ono również ze znacznym efektem w postaci lat życia zdyskontowanych o jakość, w ramieniu sorafenibu uzyskano 2,46 QALY, zaś w ramieniu BSC 1,96 QALY (wzrost o 0,50 QALY, 26%).

5.3 Wyniki analizy podstawowej

Wszystkie wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem przyjętych rocznych stóp dyskontowych (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych). Dla przejrzystości prezentacji wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej zaprezentowano w odrębnych podrozdziałach. W przypadku kosztów lekowych sorafenibu, podano je w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.3.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

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

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (perspektywa PPP).

Wynik	Sorafenib		BSC	Wartości inkrementalne
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS		
Całkowite koszty	██████████	187 494 zł	9 799 zł	██████████ Bez RSS: 177 695 zł
Efekty zdrowotne [QALY]	2,46		1,96	0,50
Efekty zdrowotne [LYG]	3,72		2,88	0,83
ICUR ¹⁾		██████████ Bez RSS: 351 946 zł/QALY		
ICER ²⁾		██████████ Bez RSS: 213 165 zł/LYG		

¹⁾ ICUR = Inkrementalne koszty / Inkrementalne QALY

²⁾ ICER = Inkrementalne koszty / Inkrementalne LYG

Wartość wskaźnika ICUR będącego głównym wynikiem analizy kosztów-użyteczności wyniosła ██████████ zł/QALY i znajduje się ██████████ opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY). W wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS wzrasta ona do 351 946 zł/QALY.

Główną różnicę w kosztach porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe. W ramieniu komparatora założono brak aktywnego leczenia, co wiąże się z niskimi kosztami całkowitymi w tym ramieniu. Koszty refundacji sorafenibu odpowiadają za ██████████ (98% bez RSS) kosztów inkrementalnych.

5.3.2 Perspektywa wspólna (PPP+P)

Zestawienie tabelaryczne wyników analizy z perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (perspektywa PPP).

Wynik	Sorafenib		BSC	Wartości inkrementalne
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS		
Całkowite koszty	[REDACTED]	187 784 zł	10 020 zł	[REDACTED] Bez RSS: 177 763 zł
Efekty zdrowotne [QALY]	2,46		1,96	0,50
Efekty zdrowotne [LYG]	3,72		2,88	0,83
ICUR¹⁾		[REDACTED] Bez RSS: 352 081 zł		
ICER²⁾		[REDACTED] Bez RSS: 213 247 zł		

¹⁾ ICUR = Inkrementalne koszty / Inkrementalne QALY

²⁾ ICER = Inkrementalne koszty / Inkrementalne LYG

Wyniki z perspektywy wspólnej nie różnią się znacząco od wyników z perspektywy płatnika publicznego. Zmiany w wysokości kosztów odnotowano jedynie w dwóch kategoriach: kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztach rutynowej opieki nad pacjentami. Obie te kategorie nie generują znacznych kosztów inkrementalnych w analizie, a dodatkowo różnice między perspektywami mają podobny wpływ zarówno na ramię sorafenibu, jak i BSC (nieznaczny wzrost kosztów). W związku z tym wartość wskaźnika ICUR z perspektywy PPP+P ([REDACTED]) była bardzo zbliżona do wartości z perspektywy PPP ([REDACTED]).

5.4 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Nexavar®, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 139 953 zł.

W obliczeniach ceny progowej w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka przyjęto, że

[REDACTED]

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 40. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Nexavar®.

Perspektywa	Cena progowa zbytu netto
Płatnika publicznego (PPP)	
Z uwzględnieniem RSS	■
Bez uwzględnienia RSS	■
Wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	
Z uwzględnieniem RSS	■
Bez uwzględnienia RSS	■

5.5 Analiza wrażliwości

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości modelu ekonomicznego:

- Deterministycznej (scenariuszowej oraz jednokierunkowej) analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Spis scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 4.8.2 (str. 70). W tabelach z wynikami przedstawionymi w kolejnych podrozdziałach numeracja scenariuszy analizy wrażliwości pokrywa się z przedstawionymi wcześniej, jednocześnie warianty minimalne danego scenariusza oznaczono literą **a** koło jego numeru, zaś wariant maksymalny, literą **b**.

5.5.1.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Prezentowane wyniki podzielono ze względu na warianty analizy: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez jego uwzględnienia.

5.5.1.1.1 Wariant z RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP z uwzględnieniem RSS).

Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
Podstawowy	████	9 799	████	2,46	1,96	0,505	████	████
1	████	9 884	████	2,46	1,94	0,520	████	████
2	████	9 802	████	2,46	1,96	0,505	████	████
3	████	18 105	████	5,01	4,07	0,942	████	████
4	████	15 945	████	4,43	3,51	0,921	████	████
5	████	10 418	████	2,46	2,10	0,360	████	████
6	████	10 569	████	2,46	2,14	0,325	████	████
7a	████	9 799	████	2,46	1,96	0,505	████	████
7b	████	9 799	████	2,46	1,96	0,505	████	████
8a	████	10 781	████	2,74	2,12	0,617	████	████
8b	████	9 799	████	2,36	1,90	0,466	████	████
9	████	9 799	████	2,46	1,90	0,566	████	████
10a	████	9 799	████	2,30	1,82	0,479	████	████
10b	████	9 799	████	2,63	2,09	0,530	████	████
11a	████	9 799	████	2,38	1,96	0,419	████	████
11b	████	9 799	████	2,55	1,96	0,591	████	████
12a	████	9 799	████	2,46	1,96	0,505	████	████
12b	████	9 799	████	2,46	1,96	0,505	████	████

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

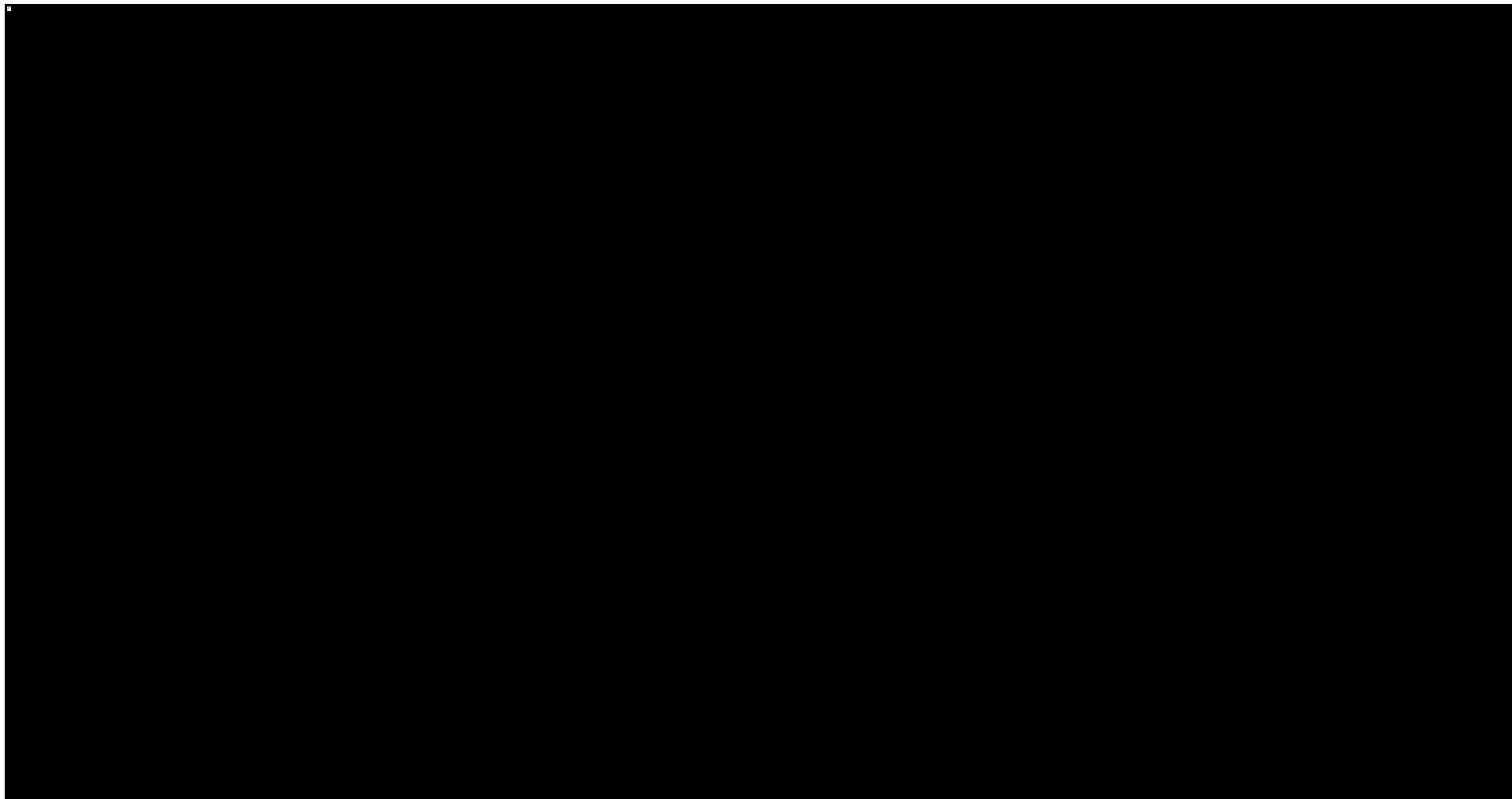
Najwyższe odchylenia *in plus* dla sorafenibu odnotowano w scenariuszach, w których testowano ekstrapolacje krzywych K-M z badania *DECISION* dotyczących przeżycia całkowitego przy pomocy alternatywnych rozkładów parametrycznych (log-normalnego oraz log-logistycznego). W wariantach tych wartość ICUR spadła do [REDACTED] oraz [REDACTED] zł/QALY, co oznacza, że [REDACTED]

Znaczące zmiany wyników na niekorzyść sorafenibu odnotowano w dwóch scenariuszach dotyczących hazardu względnego dla przeżycia całkowitego w ramieniu BSC względem sorafenibu. Wartości ICUR w tych scenariuszach wyniosły [REDACTED] zł/QALY (hazard z analizy końcowej przeżycia całkowitego) oraz [REDACTED] zł/QALY (hazard wyznaczony przy pomocy metody IPE).

W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości zmiany wartości ICUR nie przekroczyły 20% wartości z analizy podstawowej. Odnotowano w nich wartości od [REDACTED] do [REDACTED] zł/QALY.

Wykres tornado wyników w poszczególnych scenariuszach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono na następnej stronie.

Wykres 11. Wykres tornado (perspektywa PPP z uwzględnieniem RSS).



Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.5.1.1.2 Wariant bez RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
Podstawowy	187 494	9 799	177 695	2,46	1,96	0,505	351 946	■
1	184 467	9 884	174 583	2,46	1,94	0,520	335 992	■
2	198 441	9 802	188 639	2,46	1,96	0,505	373 621	■
3	197 333	18 105	179 228	5,01	4,07	0,942	190 343	■
4	195 160	15 945	179 215	4,43	3,51	0,921	194 509	■
5	187 494	10 418	177 076	2,46	2,10	0,360	491 407	■
6	187 494	10 569	176 925	2,46	2,14	0,325	544 212	■
7a	181 792	9 799	171 993	2,46	1,96	0,505	340 652	■
7b	193 303	9 799	183 504	2,46	1,96	0,505	363 451	■
8a	197 856	10 781	187 075	2,74	2,12	0,617	303 002	■
8b	187 494	9 799	177 695	2,36	1,90	0,466	381 661	■
9	187 494	9 799	177 695	2,46	1,90	0,566	313 898	■
10a	187 494	9 799	177 695	2,30	1,82	0,479	370 727	■
10b	187 494	9 799	177 695	2,63	2,09	0,530	335 006	■
11a	187 494	9 799	177 695	2,38	1,96	0,419	423 596	■

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
11b	187 494	9 799	177 695	2,55	1,96	0,591	300 704	■
12a	186 937	9 799	177 138	2,46	1,96	0,505	350 843	■
12b	188 233	9 799	178 434	2,46	1,96	0,505	353 410	■

Również w wariacie analizie bez uwzględnienia RSS scenariuszami o największym wpływie na wyniki były scenariusze dotyczące czasu przeżycia całkowitego: zmiany na korzyść sorafenibu odnotowano przyjmując alternatywne krzywe parametryczne (log-normalną, log-logistyczną): ICUR wyniósł odpowiednio 190 tys. zł/QALY oraz 195 tys. zł/QALY, zaś największe zmiany na niekorzyść sorafenibu wynikały z alternatywnych wartości hazardu względnego: przyjęcie HR wyznaczonego w końcowej analizie przeżycia badania *DECISION* doprowadziło do wartości ICUR równej 491 tys. zł/QALY, zaś przeprowadzenie korekty efektu *crossover* przy pomocy metody IPE skutkowało wartością ICUR równą 544 tys. zł/QALY.

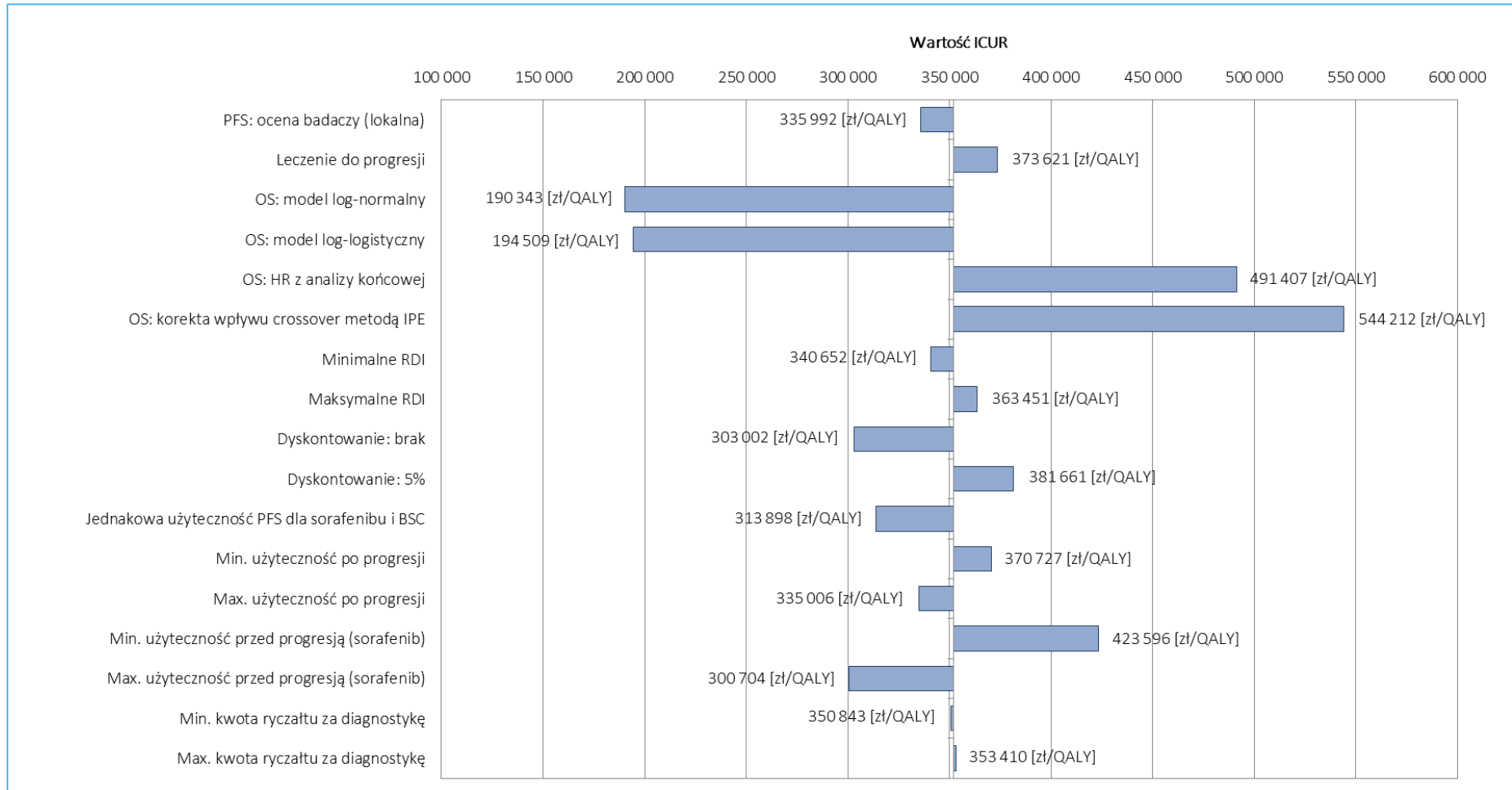
Żaden wariant deterministycznej analizy wrażliwości nie doprowadził do zmiany wnioskania z analizy (sorafenib pozostał interwencją nieefektywną kosztowo bez uwzględnienia RSS).

Wykres tornado wyników w poszczególnych scenariuszach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwość przedstawiono na następnej stronie.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wykres 12. Wykres tornado (perspektywa PPP bez uwzględnienia RSS).



Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.5.1.2 Perspektywa wspólna (PPP+P)

Interpretacja wyników analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), ze względu na niewielkie różnice pomiędzy perspektywami, nie różni się od interpretacji dla perspektywy PPP. Z tego powodu szczegółowe opisy odnoszące się do interpretacji wyników zaprezentowane pod tabelami: Tabela 41 (PPP, z RSS) oraz Tabela 42 (PPP, bez RSS) odnoszą się również do tabel zaprezentowanych w tym rozdziale.

5.5.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P) w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP+P z uwzględnieniem RSS).

Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
Podstawowy	████	10 020	████	2,46	1,96	0,505	████	████
1	████	10 106	████	2,46	1,94	0,520	████	████
2	████	10 024	████	2,46	1,96	0,505	████	████
3	████	18 550	████	5,01	4,07	0,942	████	████
4	████	16 332	████	4,43	3,51	0,921	████	████
5	████	10 657	████	2,46	2,10	0,360	████	████
6	████	10 811	████	2,46	2,14	0,325	████	████
7a	████	10 020	████	2,46	1,96	0,505	████	████
7b	████	10 020	████	2,46	1,96	0,505	████	████
8a	████	11 030	████	2,74	2,12	0,617	████	████

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

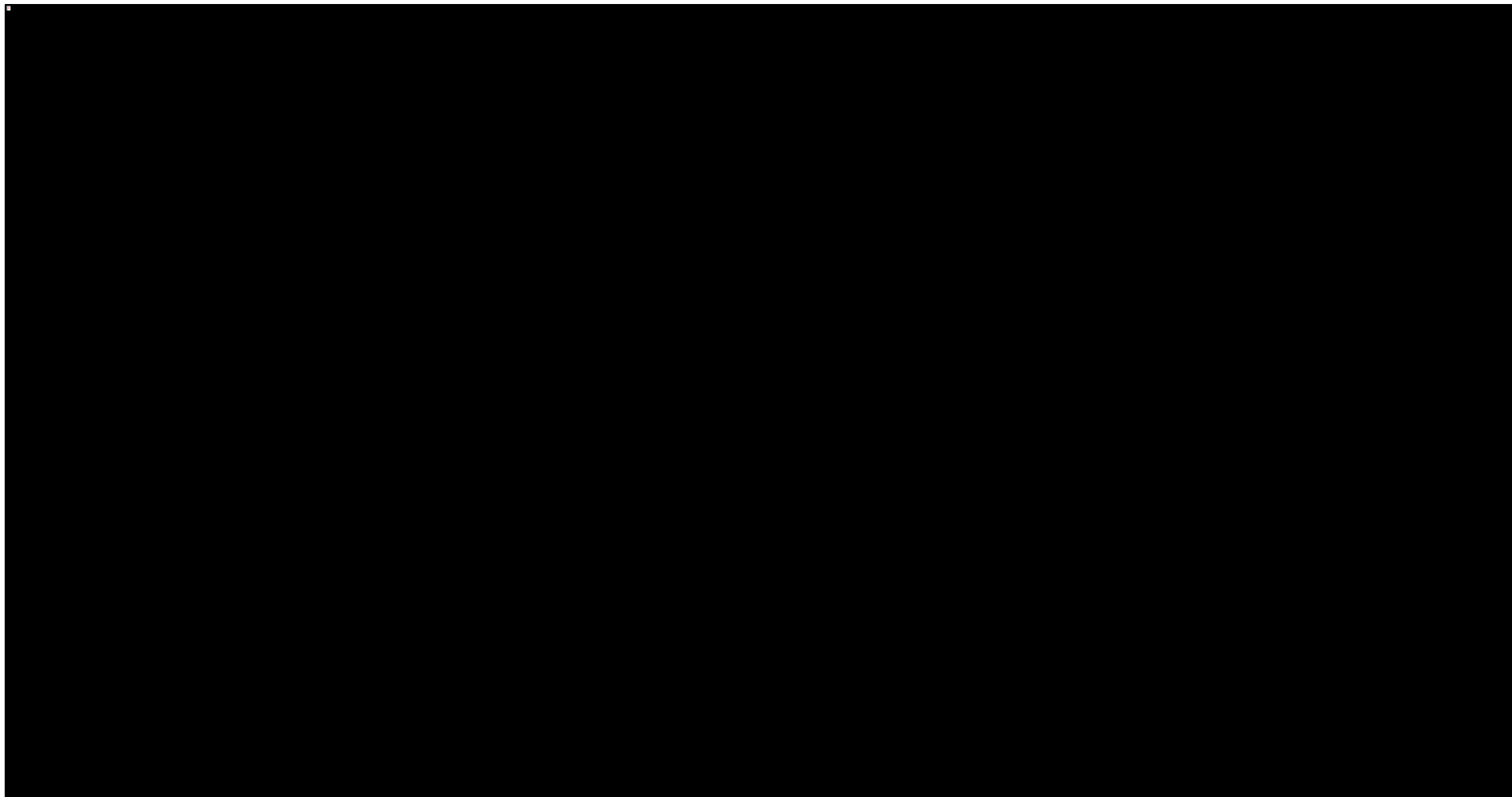
Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
8b	■	10 020	■	2,36	1,90	0,466	■	■
9	■	10 020	■	2,46	1,90	0,566	■	■
10a	■	10 020	■	2,30	1,82	0,479	■	■
10b	■	10 020	■	2,63	2,09	0,530	■	■
11a	■	10 020	■	2,38	1,96	0,419	■	■
11b	■	10 020	■	2,55	1,96	0,591	■	■
12a	■	10 020	■	2,46	1,96	0,505	■	■
12b	■	10 020	■	2,46	1,96	0,505	■	■

Wykres tornado wyników w poszczególnych scenariuszach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono na następnej stronie.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wykres 13. Wykres tornado (perspektywa PPP+P z uwzględnieniem RSS).



Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.5.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P) w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP+P bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
Podstawowy	187 784	10 020	177 763	2,46	1,96	0,505	352 081	■
1	184 757	10 106	174 651	2,46	1,94	0,520	336 123	■
2	198 731	10 024	188 707	2,46	1,96	0,505	373 757	■
3	197 888	18 550	179 338	5,01	4,07	0,942	190 460	■
4	195 656	16 332	179 324	4,43	3,51	0,921	194 628	■
5	187 784	10 657	177 127	2,46	2,10	0,360	491 550	■
6	187 784	10 811	176 973	2,46	2,14	0,325	544 358	■
7a	182 082	10 020	172 061	2,46	1,96	0,505	340 787	■
7b	193 593	10 020	183 572	2,46	1,96	0,505	363 586	■
8a	198 192	11 030	187 162	2,74	2,12	0,617	303 143	■
8b	187 784	10 020	177 763	2,36	1,90	0,466	381 807	■
9	187 784	10 020	177 763	2,46	1,90	0,566	314 018	■
10a	187 784	10 020	177 763	2,30	1,82	0,479	370 869	■
10b	187 784	10 020	177 763	2,63	2,09	0,530	335 135	■
11a	187 784	10 020	177 763	2,38	1,96	0,419	423 759	■

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

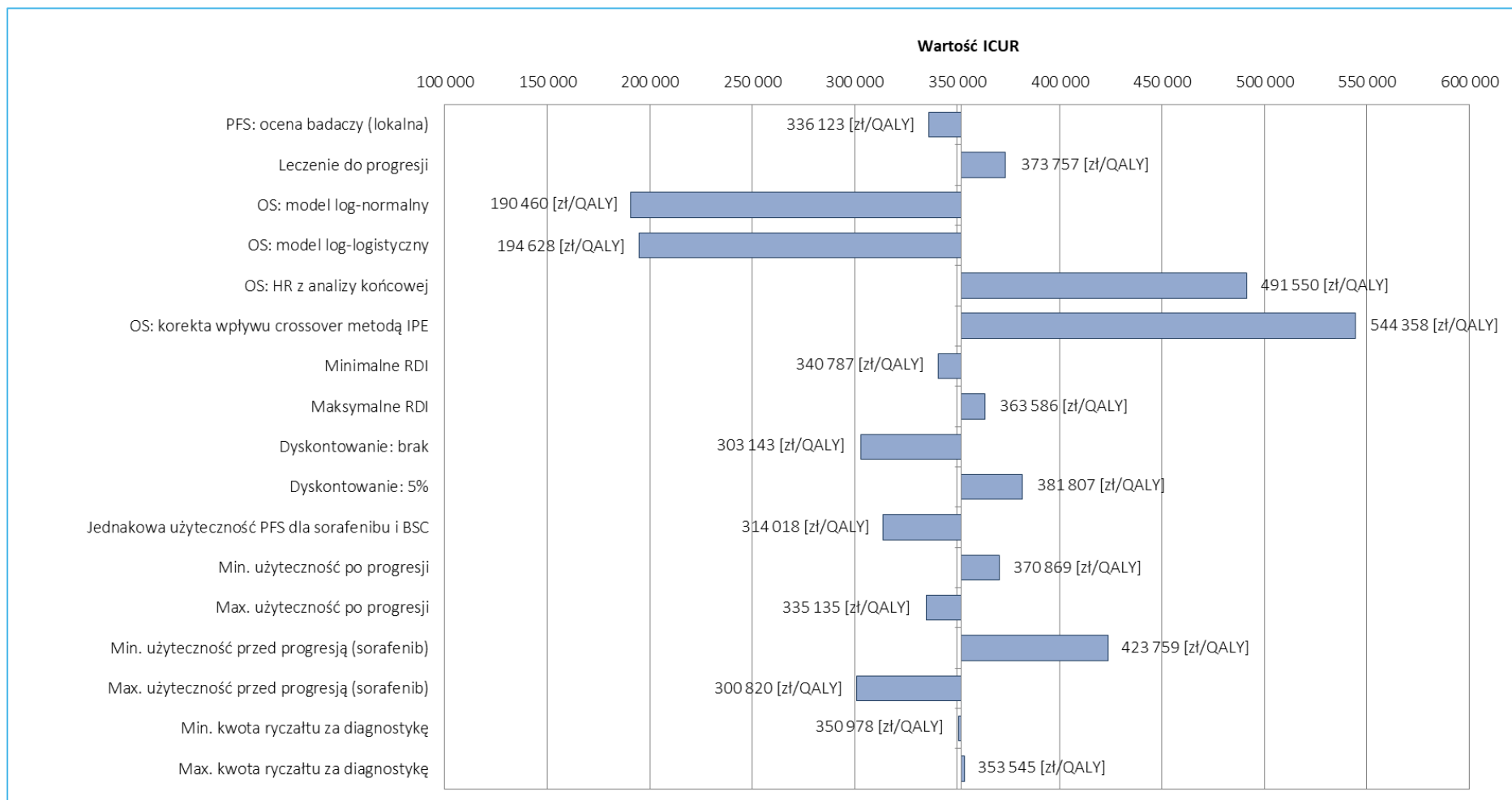
Scenariusz	Koszty – sorafenib [zł]	Koszty – BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty - sorafenib [QALY]	Efekty – BSC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Nexavar® [zł]
11b	187 784	10 020	177 763	2,55	1,96	0,591	300 820	■
12a	187 227	10 020	177 207	2,46	1,96	0,505	350 978	■
12b	188 523	10 020	178 502	2,46	1,96	0,505	353 545	■

Wykres tornado wyników w poszczególnych scenariuszach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwość przedstawiono na następnej stronie.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wykres 14. Wykres tornado (perspektywa PPP+P bez uwzględnienia RSS).



Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

5.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla przeprowadzonych 1 000 iteracji przedstawiono w kolejnych dwóch podrozdziałach. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), jednak z uwagi na bardzo niski udział świadczeniobiorców w koszcie całkowitym, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są bardzo zbliżone.

5.5.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

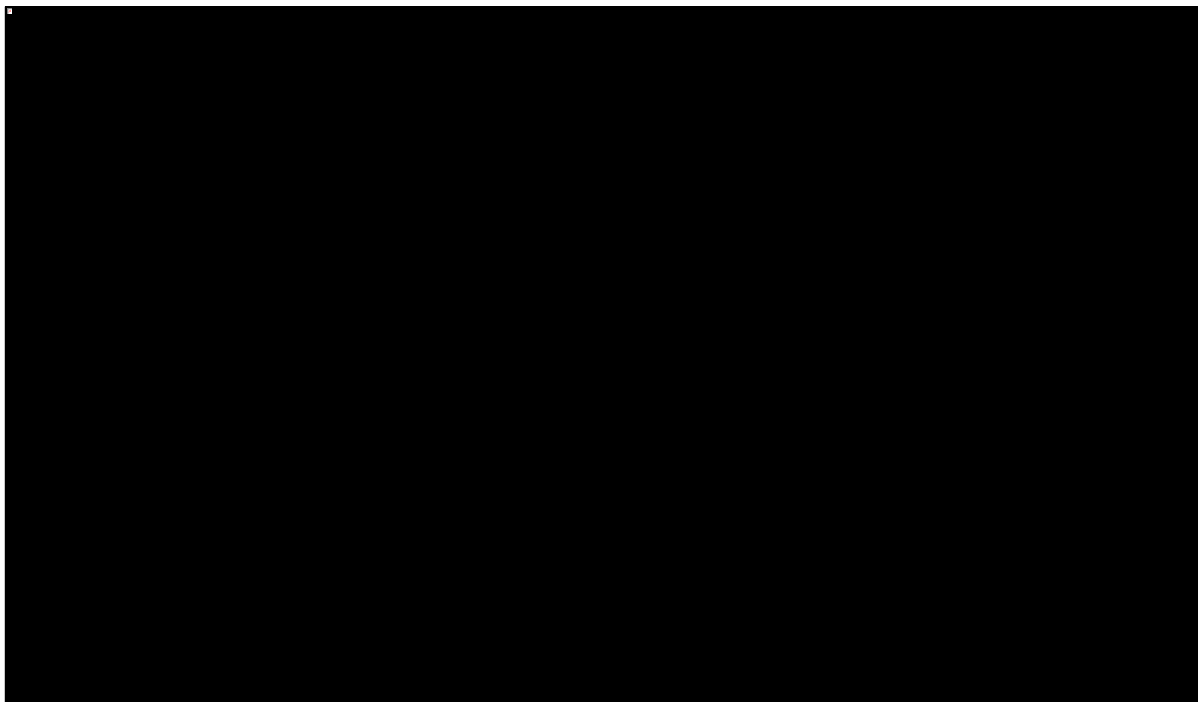
Tabela 45. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	██████	2,496	██████	0,528	██████
BSC	10 024	1,968			

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

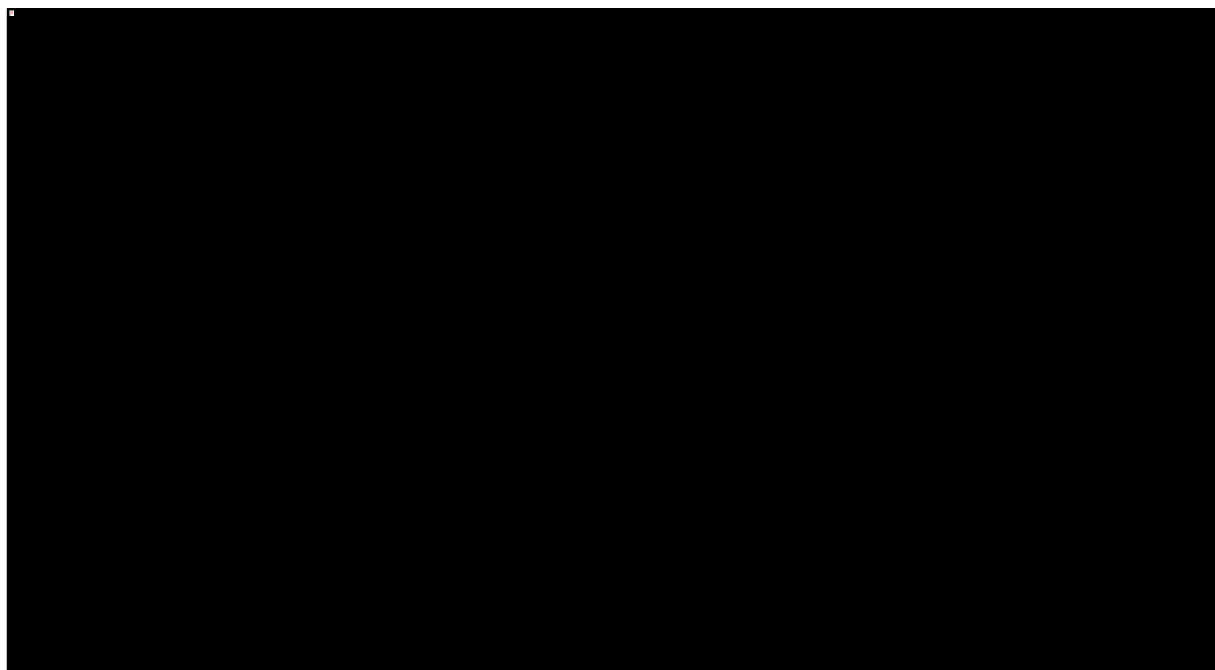
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami sorafenibu oraz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

Wykres 15. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS).



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

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS).



Prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności terapii sorafenibem przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej progowi opłacalności (139 953 zł/QALY) wyniosło ■%.

5.5.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 46. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Sorafenib	187 899	2,462	177 916	0,519	342 849
BSC	9 983	1,943			

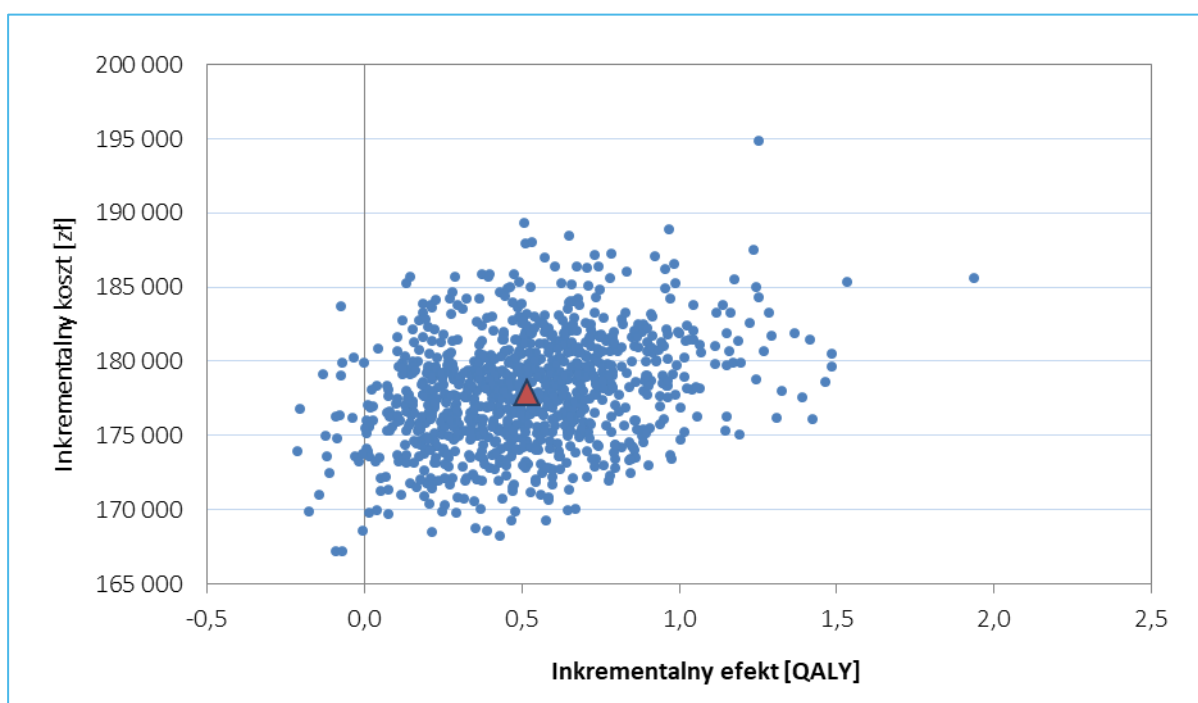
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej bez uwzględnienia RSS wynosi 342 849 zł i ponownie jest nieco niższy od uzyskanego w analizie deterministycznej (352 081 zł).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).

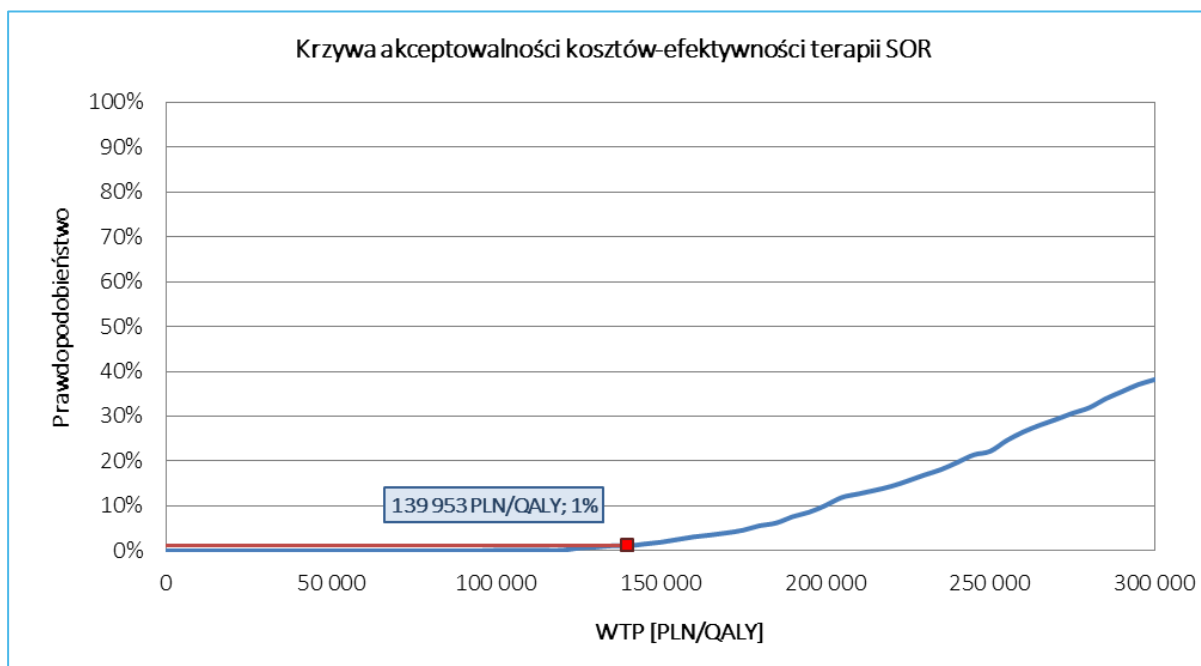


Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sorafenibu jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY).

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności terapii sorafenibem przy przyjęciu gotowości do zapłaty równej progowi opłacalności (139 953 zł/QALY) wyniosło 1%.

6 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mogły mieć wpływ na wyniki bądź też stanowić źródło niepewności dla przeprowadzonego modelowania ekonomicznego.

Wpływ efektu *crossover* na analizę przeżycia

Ze względu na występowanie w badaniu *DECISION* zakłócenia wyników analizy przeżycia całkowitego, spowodowanego przechodzeniem pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji choroby (tzw. efekt *crossover*), w analizie podstawowej nie wykorzystano wyników analizy przeżycia w populacji ITT, lecz wyniki skorygowane o wpływ *crossover*, uzyskane w ramach przeprowadzonych post-hoc analiz wtórnych przeżycia.

Wykorzystywana w analizie podstawowej metoda RPSFT jest standardową metodą wykorzystywaną w celu korekty wpływu *crossover* na wyniki analizy przeżycia, została ona również zaakceptowana przez

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

NICE (np. w analizie dotyczącej trastuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi oraz letrozolu w terapii adjuwantowej raka piersi; *Delea 2011*).

Ocena przeżycia całkowitego w badaniu *DECISION*

Próba *DECISION* była dużym, wieloośrodkowym badaniem (uczestniczyły w nim również ośrodki z Polski), której głównym celem było wykazanie wyższości sorafenibu nad placebo w wydłużaniu czasu wolnego od progresji choroby (rozumianego jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Zostało ono wybrane jako pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż ocena przeżycia całkowitego była utrudniona w ramach kontrolowanego badania, z uwagi na stosunkowo długi naturalny czas przeżycia chorych, nawet z zaawansowaną chorobą i czas potrzebny na obserwację wystarczającej liczby zgonów do wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami był niemal pięciokrotnie większy, niż czas potrzebny na zaobserwowanie takiej samej liczby zdarzeń PFS. Ten fakt oraz możliwość przechodzenia chorych z grupy placebo na terapię sorafenibem w zasadzie dyskwalifikują wiarygodną ocenę OS, a korzyścią uzyskiwaną bezpośrednio przez pacjentów jest długotrwały brak progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla głównej analizy 31 sierpnia 2012 r. udało się wykazać znamienne wpływy sorafenibu na PFS – zarówno w ocenie centralnej komisji, jak i w lokalnej ocenie badaczy sorafenib znamienne wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu do placebo, przy niemal dwukrotnym zwiększeniu mediany PFS.

Mediana przeżycia całkowitego w momencie tej analizy nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy grupą sorafenibu oraz placebo w przeżyciu całkowitym. Podobne wyniki obserwowano w uaktualnionej analizie wykonanej 9 miesięcy później (odcięcie danych 31 maja 2013 r.), chociaż dodatkowe analizy uwzględniające korektę na przechodzenie pacjentów z grupy placebo na sorafenib sugerują znamienne wpływy sorafenibu na przeżycie. Autorzy zaznaczają jednak, że na ostateczną weryfikację wyników OS należy poczekać do momentu uzyskania jego mediany, aktualnie wciąż trwa obserwacja chorych biorących udział w badaniu. W doniesieniu konferencyjnym *Brose 2016* odnaleziono najnowszą aktualizację OS z datą odcięcia danych w lipcu 2015 r., jednak również w tej analizie nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie były istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że znaczna część chorych (około 75% wg najnowszych danych) z grupy placebo przeszła na leczenie sorafenibem (*cross-over*), co zaburza wyniki oceny przeżycia całkowitego i w zasadzie może uniemożliwić ich wiarygodną interpretację. Dodatkowo wskazać należy, że w przypadku chorych na zaawansowanego postępującego zróżnicowanego raka tarczycy

odnotowuje się stosunkowo długi okres oczekiwanego przeżycia. Przykładowo w badaniu *Iwasaki 2019* mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 5,61 lat (95% CI: 2,18; 9,04) wśród pacjentów nieleczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych i aż 22,2 lata (95% CI: 8,85; 35,57) wśród chorych stosujących ten rodzaj leczenia. Z uwagi na powyższe bardziej zasadna jest ocena PFS, gdyż okres potrzebny do odnotowania wymaganej liczby zdarzeń jest znacząco krótszy.

Aproksymacja krzywej czasu trwania leczenia (ToT)

W celu oszacowania przeciętnego czasu trwania leczenia sorafenibem wyznaczono krzywą ToT (Rozdział 4.6.1.1.3, str. 43). Publikacje dotyczące badania *DECISION* (w szczególności *Brose 2014*) nie raportowały przebiegu tej krzywej, ani też krzywej TTD (czasu do przerwania leczenia, ang. *Time to Treatment Discontinuation*). Z tego powodu zdecydowano się skorzystać z krzywej PFS, którą przeskalowano w taki sposób, aby mediana czasu leczenia w modelu pokrywała się z medianą wyznaczoną w czasie badania *DECISION*.

Postępowanie takie pozwala na najlepsze możliwe wykorzystanie dostępnych danych w celu oszacowania czasu leczenia i związane jest z przyjęciem następujących założeń:

- Żaden pacjent nie otrzymuje leczenia sorafenibem po progresji choroby - założenie to jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 9.3, str. 106),
- Przebieg krzywej czasu trwania leczenia powinien być względnie podobny do przebiegu krzywej PFS - jako że progresja choroby jest głównym powodem przerwania leczenia, również to założenie uznano za wiarygodne,

Poprzez zastosowane podejście uwzględniono w analizie możliwość przerwania leczenia przez pacjentów również przed progresją choroby, np. w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub też z powodu decyzji pacjenta.

Celem oszacowania wpływu przyjętego sposobu modelowania czasu leczenia, w deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz analizy, w którym do modelowania czasu progresji choroby wykorzystano krzywą PFS.

Wykorzystanie danych z *interim-analysis* badania *DECISION*

W analizie wykorzystano dane dotyczące przeżycia całkowitego z punktu odcięcia badania *DECISION* w maju 2013 roku (*interim-analysis*). Dostępne są wybrane dane (hazard względny dla placebo względem sorafenibu) dotyczące tego punktu końcowego badania z ostatecznej analizy przeżycia (punkt odcięcia lipiec 2015 r.). W analizie podstawowej nie wykorzystano jednak tych danych ze względu na potencjalne niespójności, które mogłyby wystąpić podczas wykorzystywania danych z różnych punktów odcięcia badania. Niemożliwym było wykorzystanie jedynie danych z ostatecznej analizy, gdyż opublikowane dane dotyczyły jedynie hazardów względnych dla przeżycia całkowitego. Wykorzystane w analizie ekonomicznej dane pochodzą z ostatniego punktu odcięcia (maj 2013 r.), z którego dostępny był komplet danych potrzebnych do analizy przeżycia (OS, PFS) w modelu ekonomicznym.

Również te ograniczenie uwzględniono w analizie wrażliwości, poprzez zawarcie w niej scenariusza, w którym testowana jest wartość hazardu względnego wyznaczona podczas ostatecznej analizy przeżycia całkowitego (Brose 2016).

Zużycie zasobów podczas najlepszego leczenia objawowego

Zużycie zasobów związanych z BSC określono na podstawie badania kwestionariuszowego z udziałem jednego eksperta klinicznego. Należy mieć na uwadze, że opinia pojedynczego eksperta nie musi odzwierciedlać standardów leczenia DTC w skali całego kraju. Z drugiej strony, koszty szacowane w oparciu o wyniki ankiety nie stanowiły istotnych kosztów różniących w modelu, zatem ich wpływ na wyniki inkrementalne nie wydaje się znaczący.

7 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Nexavar® (sorafenib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”. W rozważanej populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem (RAI-R DTC), dostępne opcje terapeutyczne o zadowalającej skuteczności i profilu bezpieczeństwa są bardzo ograniczone. Zgodnie z odnalezionymi na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD *Nexavar 2019*) wytycznymi postępowania sorafenib oraz lenwatynib są rekomen-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

dowanymi technologiami medycznymi w tym wskazaniu, zarówno w Polsce (*Jarząb 2018*), jak i za granicą (odnaleziono wytyczne postępowania z Chin, USA oraz Włoch).

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności, koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania sorafenibu do najlepszego leczenia objawowego (BSC) wyniósł [REDACTED] zł po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę paliatywny charakter leczenia zaawansowanego DTC, uzyskana wartość ICUR wydaje się umiarkowana, pomimo przekroczenia ustalonego progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce. Należy również zwrócić uwagę, że obecnie pacjenci z RAI-R DTC nie otrzymują w Polsce aktywnego leczenia, co oznacza brak kosztów lekowych w ramieniu komparatora (BSC), co również ma wpływ na wysokie koszty inkrementalne pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia.

W zdecydowanej większości wariantów analizy wrażliwości, podstawowe oszacowanie ICUR zmieniało się w zakresie $\pm 20\%$. Największy wpływ na wyniki inkrementalne miał wybór modelu przeżycia całkowitego. W przypadku założenia krzywych logarytmicznych OS – log-normalnej lub log-logistycznej, wartość ICUR zmniejszała się o 44-45%, jednocześnie [REDACTED]. Z kolei w wariantach z założeniem alternatywnej metody korekty przeżycia ze względu na *crossover* oraz wariancie, w którym przyjęto wartość hazardu względnego wyznaczoną w ostatecznej analizie przeżycia badania *DECISION*, koszt dodatkowego QALY zwiększał się o odpowiednio 39% i 54% w stosunku do oszacowania podstawowego.

Założenie jednakowych użyteczności w ramionach sorafenibu i BSC w okresie wolnym od progresji, uzasadnione brakiem istotnej klinicznie różnicy między grupami w ocenie EQ-5D, prowadziło do niewielkiego zmniejszenia ICUR (o 11%). Założenie minimalnych (maksymalnych) oszacowań użyteczności po progresji prowadziło do niewielkiego wzrostu (spadku) ICUR, co wynika z faktu, że zastosowanie sorafenibu prowadzi do wydłużenia zarówno PFS, jak i przeżycia po progresji.

Dawka dobową sorafenibu w programie lekowym wynosi 800 mg, przy czym w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych istnieje możliwość zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia według schematu określonego w opisie programu. W badaniu *DECISION*, rzeczywista dawka produktu Nexavar® wynosiła 651 mg/dobę, tj. stanowiła 81,4% dawki planowanej. Ponieważ zarówno dawka początkowa sorafenibu, jak i zasady modyfikacji dawkowania w badaniu *DECISION* były zgodne z określonymi w opisie programu, wykorzystanie w modelu średniej rzeczywistej

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

dawki z badania jest w pełni uzasadnione. W analizie nie testowano wariantu z założeniem stosowania planowanej dawki 800 mg/dzień bez przerw w leczeniu, gdyż w praktyce około 2/3 pacjentów leczonych sorafenibem wymaga zarówno czasowego przerywania leczenia jak i redukcji dawek (Brose 2014). W związku z powyższym, założenie 100% intensywności dawki na poziomie kohorty byłoby nierealistyczne.

Za mocną stroną analizy ekonomicznej należy uznać wykorzystanie poprawnie zaprojektowanego, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy (*DECISION*) jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – rozkładów przeżycia (OS i PFS), użyteczności stanów zdrowia, ekspozycji na leczenie oraz częstości działań niepożądanych. Badanie *DECISION* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu ośrodków polskich. Nieliczne ograniczenia związane z wykorzystanym źródłem danych podsumowano w Rozdziale 6 (str. 95).

Modelowanie długookresowych wyników w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wymagało ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont badania RCT. Opierając się na różnorodnych kryteriach wyboru modelu (formalne kryteria statystyczne jakości dopasowania do danych - AIC, BIC, wizualna ocena krzywych przeżycia i funkcji skumulowanego hazardu, zasadność biologiczna i kliniczna przebiegu krzywych), jako podstawową krzywą OS w ramieniu sorafenibu przyjęto model Weibulla. Przeprowadzona analiza oraz ocena wizualna wskazywały także na zasadność łącznego modelowania przeżycia dla obu grup, tj. – w przypadku modelu Weibulla – założenia proporcjonalnego hazardu. W związku z powyższym, krzywą OS w ramieniu placebo wyznaczono w oparciu o krzywą przeżycia dla sorafenibu, przeskalowaną przy założeniu stałego hazardu względnego zgonu. Ze względu na fakt, że wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT były zakłócone z powodu przechodzenia chorych z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem po wystąpieniu progresji, w modelu wykorzystano wartość HR pochodzącą z analizy skorygowanej o wpływ *crossover* (z użyciem metody RPSFT).

Ze względu na fakt, że przechodzenie pacjentów z ramienia placebo na aktywne leczenie sorafenibem następowało po stwierdzeniu progresji choroby, wyniki analizy PFS nie były obciążone – jak w przypadku przeżycia całkowitego – wpływem *crossover*. Modele przeżycia wolnego od progresji dopasowano zatem do nieskorygowanych danych PFS z populacji ITT, a wyboru modelu do analizy podstawowej (Weibulla) dokonano w oparciu o analogiczne kryteria jak w przypadku modelowania OS. W anali-

zie podstawowej oparto się na głównej definicji PFS z badania *DECISION*, tj. ocenie niezależnej komisji (ocena centralna), natomiast alternatywną ocenę badaczy (ocena lokalna) testowano w analizie wrażliwości, nie obserwując znaczących zmian wyników (spadek ICUR o 5%).

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (Rozdział 3, str. 21). Do wyników przeglądu włączono cztery publikacje, dwie z nich zawierały BSC jako komparator dla sorafenibu (*Carrasquilla-Sotomayor 2017*, *Erdal 2015*), jedna dokonywała porównania zarówno z BSC jak i lenwatinibem (*Wilson 2017*), zaś jedna dotyczyła tylko porównania z lenwatinibem (*Tremblay 2016*).

Analiza *Carrasquilla-Sotomayor 2017* dotyczyła porównania w warunkach kolumbijskich. Uzyskane w niej wyniki wskazują na dominację (wyższy efekt zdrowotny, niższe koszty) sorafenibu nad leczeniem wyłącznie objawowym. Uwzględniono w niej bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, koszty progresji choroby oraz koszty lekowe (dla sorafenibu). Ze względu na fakt, że publikacja miała charakter abstraktu konferencyjnego nie ustalono dłaczego oszacowane koszty znacznie odbiegają w sensie interpretacji (brak kosztowej efektywności a dominacja) pomiędzy niniejszą analizą a odnalezioną w ramach przeglądu. Wyniki w postaci QALY (2,41 QALY w ramieniu sorafenibu, 1,74 QALY dla BSC) były porównywalne do otrzymanych w analizie (2,45 QALY – sorafenib, 1,96 QALY – BSC).

Wyniki analizy *Erdal 2015* znacznie różnią się od wyników otrzymanych w przeprowadzonej analizie, jednak ponownie ze względu na charakter publikacji (abstrakt konferencyjny) trudno odnieść się do różnic w przyjętej metodyce. Otrzymane wyniki inkrementalne w postaci QALY pomiędzy sorafenibem a BSC wyniosły 0,80 QALY (0,50 QALY w niniejszej analizie). Różnica może wynikać między innymi z innego zestawu użyteczności stanów zdrowia (autorzy analizy *Erdal 2015* posłużyli się wartościami specyficznymi dla warunków tureckich). Wartość ICUR wyniosła \$30,5 tys.

Ze względu na przyjęty komparator (lenwatinib) w analizie *Tremblay 2016* oraz charakter publikowanych wyników (jedynie wyniki inkrementalne) nie możliwym jest zestawienie ich z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Jedyna odnaleziona analiza ekonomiczna niebędąca abstraktem konferencyjnym, *Wilson 2017*, dotyczy porównania trzech interwencji: lenwatinibu, sorafenibu oraz BSC w warunkach amerykańskich. Ze względu na różne perspektywy analiz (w analizie *Wilson 2017* przyjęto ograniczoną perspektywę społeczną) nie dokonano porównania kosztów otrzymanych w obu analizach. Odnotowano znaczne różnice w przyjętych użytecznościach stanów zdrowia:

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- użyteczność bazowa w stanie PFS: *Wilson*: 0,50; *DECISION*: 0,80,
- użyteczność w stanie PFS (sorafenib): *Wilson*: 0,42; *DECISION*: 0,72,
- użyteczność w stanie po progresji: *Wilson*: 0,45; *DECISION*: 0,64.

Pochodną przyjętych w analizie *Wilson 2017* niskich użyteczności stanów zdrowia (względem badania *DECISION*) są niższe wyniki w postaci QALY: terapia BSC wiązała się z osiągnięciem 0,71 QALY, zaś leczenie sorafenibem doprowadziło do 0,96 QALY.

8 Wnioski końcowe

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

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla sorafenibu wyniósł ██████ zł (z uwzględnieniem RSS), zaś koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ██████ zł. Otrzymane wyniki należy uznać za korzystne, biorąc pod uwagę standardowo wysokie koszty dodatkowego QALY i LYG w przypadku terapii onkologicznych schyłku życia (*end of life treatment*).

Strategia zakładająca leczenie pacjentów sorafenibem prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu inkrementalnego w postaci QALY w wysokości 0,50 QALY (wzrost o 26% w stosunku do leczenia wyłącznie objawowego). Należy przy tym jednocześnie podkreślić, że do chwili obecnej pacjenci z tej grupy chorych nie mają żadnej innej alternatywy leczenia i refundacja sorafenibu wiązałaby się z wprowadzeniem dla nich pierwszej opcji aktywnego leczenia RAI-R DTC, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy chorych”.

9 Załączniki

9.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	aktualizacja modelu ekonomicznego opis metodyki analizy analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy analiza kosztów bieżące konsultacje
[REDAKTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

9.2 Opis modeli IPE oraz RPSFT

W niniejszym załączniku skrótkowo przytoczono główne założenia wykorzystanych w analizie przeżycia modeli uwzględniających *crossover*. Szczegółowe omówienie i formalne porównanie alternatywnych metod korygujących OS o efekt *crossover* znajduje się m.in. w publikacji *Morden 2011*.

RPSFT (z ang. Rank Preserving Structural Failure Time)

Metoda RPSFT, wprowadzona w 1991 roku przez Robinsa i Tsiatisa (*Robins 1991*), należy do szerszej klasy technik wykorzystujących tzw. modele z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, z ang. *Accelerated Failure Time Models*). Modele AFT zakładają, że zmienne towarzyszące (np. rodzaj leczenia) zmieniają przewidywany czas wystąpienia zdarzenia o stałą krotność, zwaną współczynnikiem przyspieszenia (AF, z ang. *Acceleration Factor*). Zaletą metod opartych na AFT jest zachowanie randomizacji pomiędzy grupami, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka błędnych wyników.

Metoda RPSFT polega na podziale obserwowanego czasu przeżycia na dwa rozłączne okresy – przebywania chorego na leczeniu kontrolnym oraz podczas leczenia eksperymentalnego (w przypadku, gdy u pacjenta nie następuje zmiana terapii, długość jednego z tych okresów jest równa zero). Następnie dla pacjentów z grupy kontrolnej obliczany jest hipotetyczny czas wystąpienia zdarzenia w sytuacji gdyby nie występowało przechodzenie na leczenie eksperymentalne. Innymi słowy, metoda RPSFT symuluje hipotetyczne ramię kontrolne, w którym nie występuje obserwowane w badaniu zjawisko przechodzenia na terapię eksperymentalną. W modelu RPSFT czas spędzony przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po przejściu z leczenia kontrolnego) jest odpowiednio „przyspieszony” o stały czynnik (AF). Czynnik przyspieszenia można zatem interpretować jako wielkość o którą oczekiwany czas przeżycia jest zwiększany wskutek zastosowania interwencji.

Dla skorygowanych w ten sposób czasów przeżycia w grupie kontrolnej wyznaczany jest rozkład przeżycia całkowitego w hipotetycznej sytuacji braku przechodzenia na leczenie eksperymentalne. Rozkład ten (nieobciążony efektem *crossover*) jest następnie porównywany z obserwowanym rozkładem OS dla ramienia interwencji, czego wynikiem jest oszacowanie hazardu względnego zgonu dla ramienia interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym, w którym nie występuje przechodzenie na leczenie eksperymentalne.

Modele RPSFT zakładają, że jeśli u dwóch pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne występuje ten sam czas zdarzenia, to czas zdarzenia u tych chorych będzie jednakowy także na leczeniu eksperymentalnym. Z tego względu RPSFT określany jest jako model zachowujący rangi (ang. *rank preserving*). Założenie to może nie być realistyczne w przypadku, gdy niektórzy pacjenci mogą odnosić większą korzyść z różnych rodzajów leczenia z powodu czynników biologicznych. W praktyce jednak testowanie ww. założeń na danych rzeczywistych nie jest zazwyczaj możliwe.

IPE (z ang. *Iterative Parameter Estimation*)

Algorytm IPE został opracowany przez Bransona i Whiteheada jako rozszerzenie metody RPSFT (*Branson 2002*). Metoda IPE polega na dopasowaniu parametrycznego modelu przeżycia (z klasy modeli AFT – np. Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, gamma) do oryginalnych danych OS z populacji ITT i obliczeniu współczynnika przyspieszenia za pomocą algorytmu iteracyjnego (IPE). Pozostałe założenia modelu oraz kolejne kroki postępowania celem obliczenia skorygowanego HR są analogiczne jak w opisanej metodzie RPSFT.

9.3 Wnioskowany program lekowy

Poniższa tabela prezentuje wnioskowany program lekowy dla sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar®).

Tabela 47. Wnioskowany program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.4 Użyteczności w badaniu *DECISION* dla poszczególnych cykli leczenia

W niniejszym załączniku zaprezentowano cyklicznie wyznaczone użyteczności stanu zdrowia, mierzone kwestionariuszem EQ-5D podczas badania *DECISION*. Dane te wykorzystano w modelu do wyznaczenia średnich użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu.

Tabela 48. Cykliczne użyteczności w okresie leczenia w badaniu *DECISION*.

Nr cyklu 28-dniowego	Sorafenib		Placebo	
	N	EQ-5D Index	N	EQ-5D Index
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■
25	■	■	■	■
26	■	■	■	■
27	■	■	■	■
28	■	■	■	■
29	■	■	■	■
30	■	■	■	■
31	■	■	■	■
32	■	■	■	■
33	■	■	■	■
34	■	■	■	■
35	■	■	■	■
36	■	■	■	■
37	■	■	■	■
38	■	■	■	■
39	■	■	■	■
40	■	■	■	■
41	■	■	■	■
42	■	■	■	■
43	■	■	■	■
44	■	■	■	■
45	■	■	■	■
46	■	■	■	■
47	■	■	■	■
48	■	■	■	■
49	■	■	■	■
50	■	■	■	■
51	■	■	■	■
52	■	■	■	■
53	■	■	■	■
54	■	■	■	■
55	■	■	■	■
56	■	■	■	■
57	■	■	■	■
58	■	■	■	■
59	■	■	■	■
60	■	■	■	■
61	■	■	■	■
62	■	■	■	■
63	■	■	■	■
64	■	■	■	■
65	■	■	■	■
66	■	■	■	■
67	■	■	■	■
68	■	■	■	■
69	■	■	■	■
70	■	■	■	■
71	■	■	■	■
72	■	■	■	■
73	■	■	■	■
74	■	■	■	■
75	■	■	■	■
76	■	■	■	■
77	■	■	■	■
78	■	■	■	■
79	■	■	■	■
80	■	■	■	■
81	■	■	■	■
82	■	■	■	■
83	■	■	■	■
84	■	■	■	■
85	■	■	■	■
86	■	■	■	■
87	■	■	■	■
88	■	■	■	■
89	■	■	■	■
90	■	■	■	■
91	■	■	■	■
92	■	■	■	■
93	■	■	■	■
94	■	■	■	■
95	■	■	■	■
96	■	■	■	■
97	■	■	■	■
98	■	■	■	■
99	■	■	■	■
100	■	■	■	■

Nr cyklu 28-dniowego	Sorafenib		Placebo	
	N	EQ-5D Index	N	EQ-5D Index
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Wykorzystane w analizę podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia wyniosły:

■
 ■
 ■

9.5 Ceny jednostkowe badań diagnostycznych z cenników świadczeniodawców

W celu wyznaczenia cen badań laboratoryjnych oraz innych badań diagnostycznych (takich jak np. RTG czy elektrokardiogram) nie kontraktowanych oddzielnie przez NFZ skorzystano z dostępnych *online* cenników świadczeniodawców. Cenę danego badania diagnostycznego wyznaczono jako średnią z cen podanych w cennikach wybrano pięć ośrodków:

- [1] Centrum medyczne w Łąncucie (strona online: cm-lancut.pl),
- [2] SPZOZ w Sokołowie Podlaskim (strona online: spzozsokolow.pl),
- [3] Szpital powiatowy w Limanowej (strona online: szpitallimanowa.pl),
- [4] Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (strona online: uck.katowice.pl),
- [5] Specjalistyczny Szpital Miejski w Toruniu (strona online: med.torun.pl).

Ceny badań w poszczególnych cennikach oraz wyznaczoną na ich podstawie wartość średnią przedstawiono w tabeli na następnej stronie.

Tabela 49. Ceny badań diagnostycznych na podstawie cenników wybranych świadczeniodawców.

Badanie	cm-lancut.pl	spzozsokolow.pl	szpitallimanowa.pl	uck.katowice.pl	med.torun.pl	Średnia
Morfologia krwi z rozmazem	8,50 zł	15,00 zł	10,00 zł	8,00 zł	7,00 zł	9,70 zł
Oznaczenie stężenia hemoglobiny	0,00 zł ¹⁾	0,00 zł ¹⁾	6,00 zł	0,00 zł ¹⁾	0,00 zł ¹⁾	1,20 zł
Oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy	10,00 zł	7,00 zł	8,00 zł	7,00 zł	6,00 zł	7,60 zł
Oznaczenie stężenia kreatyniny	7,00 zł	7,00 zł	8,00 zł	6,00 zł	6,00 zł	6,80 zł
Oznaczenie aktywności transferaz (AspAT, AlAT)	8,00 zł	7,00 zł	8,00 zł	6,00 zł	5,50 zł	6,90 zł
Test ciążowy	13,00 zł	10,00 zł	bd.	10,00 zł	6,00 zł	9,75 zł
RTG klatki piersiowej	bd.	200,00 zł	400,00 zł	250,00 zł	355,00 zł	301,25 zł
Elektrokardiogram	bd.	30,00 zł	30,00 zł	20,00 zł	35,00 zł	28,75 zł
Pomiar ciśnienia tętniczego	bd.	5,00 zł	15,00 zł	bd.	7,00 zł	9,00 zł

¹⁾ Oznaczenie stężenia hemoglobiny zawarte w cenie morfologii krwi.

bd. – brak danych

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono schemat obliczeń, na podstawie których dokonano oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia uwzględnionych w analizie.

9.6.1 Zmęczenie

Tabela 50. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0005071	Omdlenie i zapaść	1 667,00 PLN	1	1 667,00 PLN	1 667,00 PLN	10%	DSOZ 038/2019
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	2	130,00 PLN	130,00 PLN	90%	DSOZ 064/2018
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	186,00 PLN	1	186,00 PLN	186,00 PLN	10%	DSOZ 038/2019
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				185,30 PLN	185,30 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				117,00 PLN	117,00 PLN		

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 51. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Ferrum Lek	Preparaty żelaza	200	0,00 PLN	1,09 PLN	90	0,00 PLN	97,80 PLN	90%	Baza leków <i>mp.pl</i>
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	Amoxicillinum	1000	0,89 PLN	1,10 PLN	8	7,11 PLN	8,82 PLN	90%	MZ 27/06/2019
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	Megestrolu acetat	160	2,30 PLN	2,41 PLN	10	23,05 PLN	24,12 PLN	90%	MZ 27/06/2019
Koszt ważony *						27,14 PLN	117,66 PLN		

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

Tabela 52. Łączny koszt leczenia zmęczenia st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	185,30 PLN	185,30 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	117,00 PLN	117,00 PLN
Leki	27,14 PLN	117,66 PLN
Razem	329,44 PLN	419,96 PLN

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.6.2 Utrata masy ciała

Tabela 53. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010060	Nowotwory gruczołów dokrewnych	3 569,00 PLN	1	3 569,00 PLN	3 569,00 PLN	5%	DSOZ 038/2019
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	2	130,00 PLN	130,00 PLN	95%	DSOZ 064/2018
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	186,00 PLN	1	186,00 PLN	186,00 PLN	5%	DSOZ 038/2019
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				187,75 PLN	187,75 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				123,50 PLN	123,50 PLN		

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

Tabela 54. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	Megestrolu acetas	160	2,30 PLN	2,41 PLN	20	46,10 PLN	48,23 PLN	80%	MZ 27/06/2019
Koszt ważony *						36,88 PLN	38,58 PLN		

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 55. Łączny koszt leczenia utraty masy ciała st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	187,75 PLN	187,75 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	123,50 PLN	123,50 PLN
Leki	36,88 PLN	38,58 PLN
Razem	348,13 PLN	349,83 PLN

9.6.3 Biegunka

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

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010060	Nowotwory gruczołów dokrewnych	3 569,00 PLN	1	3 569,00 PLN	3 569,00 PLN	15%	DSOZ 038/2019
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	2	130,00 PLN	130,00 PLN	90%	DSOZ 064/2018
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				535,35 PLN	535,35 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				117,00 PLN	117,00 PLN		

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

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

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	Loperamidi hydrochloridum	10	1,26 PLN	1,89 PLN	2	2,52 PLN	3,78 PLN	90%	MZ 27/06/2019
Imodium	(Imodium Instant)	10	0,00 PLN	6,82 PLN	2	0,00 PLN	13,63 PLN	90%	Baza leków mp.pl
Koszt ważony *						2,27 PLN	15,67 PLN		

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

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

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	535,35 PLN	535,35 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	117,00 PLN	117,00 PLN
Leki	2,27 PLN	15,67 PLN
Razem	654,62 PLN	668,02 PLN

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.6.4 Wysypka

Tabela 59. Koszty leczenia wysypki st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	1	65,00 PLN	65,00 PLN	100%	DSOZ 064/2018
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				0 PLN	0 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				65,00 PLN	65,00 PLN		

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

Tabela 60. Łączny koszt leczenia wysypki st. 3.-4.

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.6.5 Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

Tabela 61. Koszty leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0010060	Nowotwory gruczołów dokrewnych	3 569,00 PLN	1	3 569,00 PLN	3 569,00 PLN	20%	DSOZ 038/2019
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	2	130,00 PLN	130,00 PLN	80%	DSOZ 064/2018
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				713,80 PLN	713,80 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				104,00 PLN	104,00 PLN		

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

Tabela 62. Łączny koszt leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	713,80 PLN	713,80 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	104,00 PLN	104,00 PLN
Leki	0,00 PLN	0,00 PLN
Razem	817,80 PLN	817,80 PLN

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.6.6 Nadciśnienie

Tabela 63. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – świadczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Liczba zużytych jednostek / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 514,00 PLN	1	1 514,00 PLN	1 514,00 PLN	30%	DSOZ 038/2019
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	3	195,00 PLN	195,00 PLN	90%	DSOZ 064/2018
Koszt ważony * - leczenie szpitalne				454,20 PLN	454,20 PLN		
Koszt ważony * - leczenie ambulatoryjne				175,50 PLN	175,50 PLN		

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

Tabela 64. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – leki.

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	DDD (mg)	Cena DDD (PPP)	Cena DDD (PPP+P)	Liczba zużytych DDD / epizod	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)	Odsetek otrzymujących świadczenie	Źródło
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	Ramiprilum	50	0,18 PLN	0,28 PLN	30	5,31 PLN	8,51 PLN	80%	MZ 27/06/2019
Selmet, tabl. powł., 50 mg	Metoprololum	75	0,35 PLN	0,67 PLN	30	10,53 PLN	20,13 PLN	80%	MZ 27/06/2019
Agen 10, tabl., 10 mg	Amlodipinum	5	0,19 PLN	0,25 PLN	30	5,75 PLN	7,47 PLN	60%	MZ 27/06/2019
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	Indapamidum	2,5	0,41 PLN	0,53 PLN	30	12,30 PLN	15,98 PLN	90%	MZ 27/06/2019
Koszt ważony *						27,19 PLN	41,78 PLN		

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

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 65. Łączny koszt leczenia nadciśnienia st. 3.-4.

Rodzaj zużytych zasobów	Koszt całkowity (PPP)	Koszt całkowity (PPP+P)
Świadczenia szpitalne	454,20 PLN	454,20 PLN
Świadczenia ambulatoryjne	175,50 PLN	175,50 PLN
Leki	27,19 PLN	41,78 PLN
Razem	656,89 PLN	671,48 PLN

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

9.7 Kwestionariusz dla lekarzy

9.7.1 Cel

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

9.7.2 Metodyka

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

Tabela 66. Podsumowanie informacji dotyczących eksperta klinicznego.

Podstawowe dane dotyczące eksperta	
Imię i nazwisko	██████████
Tytuł naukowy	dr n. med.
Specjalizacja	Endokrynologia, choroby wewnętrzne
Nazwa i adres reprezentowanego Ośrodka	██████████
Liczba chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym, leczonych w ostatnim roku w Ośrodku	~ 100
Liczba chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym, leczonych w ostatnim roku przez Lekarza wypełniającego ankietę	21

9.7.3 Wyniki

Część A: Epidemiologia raka tarczycy

1. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba nowych zachorowań (zapadalność) na nowotwory tarczycy (ICD 10: C73) w 2011 roku wyniosła ok. 2400 i wykazuje trend rosnący. Z uwagi na wysoką (w stosunku do innych populacji onkologicznych) przeżywalność, rzeczywista liczba chorych (chorobowość) na nowotwory tarczycy, w tym DTC, jest prawdopodobnie wielokrotnie wyższa. Czy istnieją wiarygodne dane dotyczące rocznej chorobowości DTC oraz rocznej chorobowości DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym w Polsce? Jeśli tak, prosimy o podanie odpowiednich oszacowań.

Populacja chorych z rakiem tarczycy w Polsce

Roczna liczba chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC)



2. U jakiego odsetka chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) występuje choroba w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzuty odległe?



3. U jakiego odsetka chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC występuje oporność na leczenie jodem radioaktywnym?



4. U jakiego odsetka chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) występuje stan sprawności 0-2 według WHO/ECOG?



Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowatego/pęcherzykowatego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Część B: Zużycie zasobów w przebiegu leczenia raka tarczycy

1. Jaki odsetek chorych kontynuuje leczenie jodem radioaktywnym mimo oporności na terapię RAI?



2. Jakie metody leczenia są obecnie stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię RAI?

Rodzaj leczenia	Udział [%]	Dawka, częstość podawania	Czas trwania leczenia [liczba cykli lub mies.]
Brak aktywnego leczenia (leczenie wyłącznie objawowe - BSC)			
Paliatywna radioterapia			

3. Jaka szacunkowo liczba pacjentów z RAI-R DTC (w skali całego kraju) otrzymuje sorafenib w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej?

2013 rok osób

2014 rok osób

Komentarz eksperta:

4. Jakie rodzaje farmakoterapii są stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym?

Grupa leków	Nazwa leku	Odsetek chorych otrzymujących dany lek	Dawkowanie; częstość i czas stosowania
Bisfosfoniany	Kludronian	■	■
	Kwas pamidronowy	■	■
	Kwas zoledronowy	■	■
Hormony tarczycy	L-tyroksyna	■	■
Leki przeciwbólowe	NLPZ tramadol opiaty	■	■
Inne	sterydy	■	■

5. Jakie rodzaje świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego są stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w poszczególnych fazach choroby?

Świadczenie	Okres wolny od progresji choroby, leczenie BSC		Okres po wystąpieniu progresji choroby, leczenie BSC	
	% pacjentów otrzymujących dane świadczenie	częstość stosowania (np. liczba / miesiąc)	% pacjentów otrzymujących dane świadczenie	częstość stosowania (np. liczba / miesiąc)
Porada onkologiczna	■	■	■	■
Scyntygrafia kości	■	■	■	■
Badanie tomografii komputerowej (głowy)	■	■	■	■
Badanie tomografii komputerowej (jamy brzusznej)	■	■	■	■
Badanie tomografii komputerowej (klatki piersiowej)	■	■	■	■
Badanie rezonansu magnetycznego	■	■	■	■
Obrazowanie z wykorzystaniem radioaktywnego izotopu jodu	■	■	■	■
Inne: PET/CT	■	■	■	■
Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	■	■	■	■
Opieka paliatywna i hospicyjna	■			

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

6. Leczenie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia, związanych z terapią zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie RAI.

Komentarz eksperta:


[Redacted]


Część C: Stan po wprowadzeniu programu lekowego z zastosowaniem produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu raka tarczycy

1. C.1 Ilu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) będzie rocznie rozpoczynać leczenie sorafenibem w programie lekowym, w skali całego kraju?

Rok I	[Redacted]	osób/rok
Rok II	[Redacted]	osób/rok
Rok III	[Redacted]	osób/rok

9.7.4 Wzór kwestionariusza

Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC)

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

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu- 1 -



Podstawowe dane dotyczące Eksperta

Imię i nazwisko	
Tytuł naukowy	
Specjalizacja	
Nazwa i adres reprezentowanego Ośrodka	
Liczba chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym, leczonych w ostatnim roku w Ośrodku	
Liczba chorych z DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym, leczonych w ostatnim roku przez Lekarza wypełniającego ankietę	
Podpis	



Spis treści

Podstawowe dane dotyczące Eksperta	2
A. Epidemiologia raka tarczycy	5
A.1 Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba nowych zachorowań (zapadalność) na nowotwory tarczycy (ICD 10: C73) w 2011 roku wyniosła ok. 2400 i wykazuje trend rosnący. Z uwagi na wysoką (w stosunku do innych populacji onkologicznych) przeżywalność, rzeczywista liczba chorych (chorobowość) na nowotwory tarczycy, w tym DTC, jest prawdopodobnie wielokrotnie wyższa. Czy istnieją wiarygodne dane dotyczące rocznej chorobowości DTC oraz rocznej chorobowości DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym w Polsce? Jeśli tak, prosimy o podanie odpowiednich oszacowań.	6
A.2 U jakiego odsetka chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) występuje choroba w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzuty odległe?	6
A.3 U jakiego odsetka chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC występuje oporność na leczenie jodem radioaktywnym?	6
A.4 U jakiego odsetka chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) występuje stan sprawności 0-2 według WHO/ECOG?	6
B. Zużycie zasobów w przebiegu leczenia raka tarczycy.....	7
B.1 Obecne standardy leczenia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po niepowodzeniu leczenia RAI.....	9
B.1.1 Jaki odsetek chorych kontynuuje leczenie jodem radioaktywnym mimo oporności na terapię RAI?.....	9
B.1.2 Jakie metody leczenia są obecnie stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię RAI?	9
B.1.3 Jaka szacunkowo liczba pacjentów z RAI-R DTC (w skali całego kraju) otrzymuje sorafenib w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej?	10
B.1.4 Jakie rodzaje farmakoterapii są stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym?	10
B.1.5 Jakie rodzaje świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego są stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w poszczególnych fazach choroby?	11
B.2 Leczenie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia, związanych z terapią zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie RAI.....	13
C. Stan po wprowadzeniu programu lekowego z zastosowaniem produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu raka tarczycy	15
C.1 Ilu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) będzie rocznie rozpoczynać leczenie sorafenibem w programie lekowym, w skali całego kraju?	16



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

➤ W razie wątpliwości i pytań związanych z wypełnieniem ankiety prosimy o kontakt:

Dr n. med. Marcin Kaczor:

tel.: 608 392 029

e-mail: marcin.kaczor@aestimo.eu

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: +48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-4-



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

A. Epidemiologia raka tarczycy

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: +48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-5-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Uwzględniając zapisy programu lekowego zróżnicowany rak tarczycy (DTC) należy rozumieć jako rak brodawkowaty lub pęcherzykowaty, w tym z komórek Hurthle'a. Program wyklucza pacjentów z rakiem nisko zróżnicowanym.

A.1 Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba nowych zachorowań (zapadalność) na nowotwory tarczycy (ICD 10: C73) w 2011 roku wyniosła ok. 2400 i wykazuje trend rosnący. Z uwagi na wysoką (w stosunku do innych populacji onkologicznych) przeżywalność, rzeczywista liczba chorych (chorobowość) na nowotwory tarczycy, w tym DTC, jest prawdopodobnie wielokrotnie wyższa. Czy istnieją wiarygodne dane dotyczące rocznej chorobowości DTC oraz rocznej chorobowości DTC opornego na leczenie jodem radioaktywnym w Polsce? Jeśli tak, prosimy o podanie odpowiednich oszacowań.

Roczna liczba chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC)

osób/rok Źródło:

Roczna liczba chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC)

osób/rok Źródło:

A.2 U jakiego odsetka chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC) występuje choroba w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzuty odległe?

%

A.3 U jakiego odsetka chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym DTC występuje oporność na leczenie jodem radioaktywnym?

%

A.4 U jakiego odsetka chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) występuje stan sprawności 0-2 według WHO/ECOG?

%

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

- 6 -



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

B. Zużycie zasobów w przebiegu leczenia raka tarczycy

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

- 7 -

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Instrukcja wypełniania części B

- W ankiecie proszę podawać dane uśrednione, które w Pana/Pani uznaniu są reprezentatywne dla populacji chorych z RAI-R DTC w Państwa Ośrodku. Przy wypełnianiu ankiety prosimy kierować się raczej swoją wiedzą i doświadczeniem, gdyż ze względu na ograniczenia czasowe w badaniu nie przewidziano dokładnej analizy dokumentacji chorych leczonych w Państwa Ośrodku.
- W niektórych podrozdziałach ankiety znajdują się sugerowane świadczenia i procedury. Jeżeli w Pani/Pana uznaniu nie są one wykonywane, to prosimy o ich skreślenie lub wpisanie „0”.
- W przypadku leczenia farmakologicznego proszę podać stosowane leki (refundowane i nierefundowane), które **nie są rozliczone w ramach innych świadczeń** (np. w czasie hospitalizacji). Prosimy ocenić proces leczenia chorego całościowo, tzn. podając dane na temat leczenia farmakologicznego prosimy wziąć pod uwagę także leki, które mogłyby zostać zlecone przez innych specjalistów.
- W częściach **B.1.4** i **B.1.5** ankiety prosimy **nie podawać** świadczeń i leków związanych z leczeniem działań niepożądanych (świadczenia te są uwzględnione oddzielnie w części **B.2**).



B.1 Obecne standardy leczenia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po niepowodzeniu leczenia RAI.

B.1.1 Jaki odsetek chorych kontynuuje leczenie jodem radioaktywnym mimo oporności na terapię RAI?

 %

B.1.2 Jakże metody leczenia są obecnie stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię RAI?

Metoda leczenia	Udział [%]	Dawka, częstość podawania	Czas trwania leczenia [liczba cykli lub mies.]
Brak aktywnego leczenia (leczenie wyłącznie objawowe - BSC)		-	-
Dokсорubicyna			
Inny schemat CTH:			
Inny schemat CTH:			
Inny schemat CTH:			
Inne			
Inne			
Inne			



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

B.1.3 Jaka szacunkowo liczba pacjentów z RAI-R DTC (w skali całego kraju) otrzymuje sorafenib w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej?

2013 rok osób
2014 rok osób

B.1.4 Jakie rodzaje farmakoterapii są stosowane w ramach najlepszego leczenia objawowego (BSC) u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym?

Grupa leków	Nazwa leku	Odsetek chorych otrzymujących dany lek	dawkowanie; częstość i czas stosowania
<i>Przykład: bisfosfoniary</i>	<i>Kwas pamidronowy</i>	<i>20%</i>	<i>30 mg co 3 tygodnie; stosowanie ciągłe</i>
Leki przeciwwrzdodowe			
Leki przeciwbiegunkowe			
Leki przeciwwymiotne			
Leki przeciwpadaczkowe			
Bisfosfoniary			
Hormony tarczycy			
Leki przeciwbólowe			
Inne			
Inne			

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-10-



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

B.1.5 Jakie rodzaje świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego są stosowane u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym w poszczególnych fazach choroby?

Grupa leków	Okres wolny od progresji choroby, leczenie BSC		Okres po wystąpieniu progresji choroby, leczenie BSC	
	% pacjentów otrzymujących dane świadczenie	częstość stosowania (np. liczba / miesiąc)	% pacjentów otrzymujących dane świadczenie	częstość stosowania (np. liczba / miesiąc)
<i>Przykład: scyntygrafia kości</i>	<i>30%</i>	<i>co 3 miesiące</i>	<i>15%</i>	<i>co 3 miesiące</i>
Wizyty ambulatoryjne				
Porada onkologiczna				
Porada				
Inne				
Monitorowanie				
Scyntygrafia kości				
Badanie tomografii komputerowej (głowy)				
Badanie tomografii komputerowej (jamy brzusznej)				
Badanie tomografii komputerowej (klatki piersiowej)				
Badanie rezonansu magnetycznego				
Obrazowanie z wykorzystaniem radioaktywnego izotopu jodu				
Inne				
Inne				
Procedury				
Paliatywna radioterapia				

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-11-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Ablacja prądem o częstotliwości radiowej				
Inne				
Inne				
Opieka paliatywna i hospicyjna				
Hospicjum domowe				
Hospicjum stacjonarne				
Porada w poradni medycyny paliatywnej				

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: +48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-12-



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

B.2 Leczenie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia, związanych z terapią zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie RAI.

Zdarzenie niepożądane st. 3/4	Leczenie szpitalne		Leczenie ambulatoryjne		
	% przypadków leczonych w warunkach hospitalizacji *	Najczęściej wykazywana grupa w systemie JGP (lub średnia liczba dni pobytu w przypadku rozliczenia hospitalizacji w ramach katalogu chemioterapii)	% przypadków leczonych w warunkach ambulatoryjnych *	Średnia liczba porad / pacjenta	Stosowane leki (dzienna dawka, długość stosowania, % chorych)
<i>Przykład : Biegunka</i>	10%	F56 Choroby zapalne jelit > 17 r.ż.	50%	1	Loperamid 2 mg 2x/dobę, średnio przez 14 dni u 100% chorych
Ogólne zaburzenia kardiologiczne					
Nadciśnienie					
Objawy ogólnoustrojowe					
Zmęczenie					
Utrata masy ciała					
Zaburzenia dermatologiczne					
Erytrodyzestezja dtoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)					
Wysypka					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Zmniejszenie taktnienia					
Biegunka					
Zaburzenia metaboliczne lub zmiany parametrów laboratoryjnych					

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: +48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

-13-

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Zdarzenie niepożądane st. 3/4	Leczenie szpitalne		Leczenie ambulatoryjne		
	% przypadków leczonych w warunkach hospitalizacji *	Najczęściej wykazywana grupa w systemie JGP (lub średnia liczba dni pobytu w przypadku rozliczania hospitalizacji w ramach katalogu chemioterapii)	% przypadków leczonych w warunkach ambulatoryjnych *	Średnia liczba porad / pacjenta	Stosowane leki (dzienna dawka, długość stosowania, % chorych)
Wzrost aktywności ALT					
Hipokalcemia					

* ze względu na fakt, że nie wszystkie epizody zdarzeń niepożądanych muszą wymagać leczenia, procenty przypadków w leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie nie muszą sumować się do 100%.



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

C. Stan po wprowadzeniu programu lekowego z zastosowaniem produktu Nexavar® (sorafenib) w leczeniu raka tarczycy

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

C.1. Ilu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RAI-R DTC) będzie rocznie rozpoczynać leczenie sorafenibem w programie lekowym, w skali całego kraju?

Rok I osób/rok

Liczba pacjentów włączanych w kolejnych miesiącach w I roku (powinna się sumować do powyższej wartości)

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII

Rok II osób/rok

Liczba pacjentów włączanych w kolejnych miesiącach w II roku (powinna się sumować do powyższej wartości)

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII

Rok III osób/rok

Liczba pacjentów włączanych w kolejnych miesiącach w III roku (powinna się sumować do powyższej wartości)

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

- 16 -



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Uwagi:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: + 48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

- 17 -

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym



Leczenie chorych z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym

Serdecznie dziękujemy!

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik | ul. Krakowska 36/3, 31-062 Kraków | tel./fax: +48 12 430 08 73 | e-mail: biuro@aestimo.eu

- 18 -

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – Embase.	22
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – Pubmed.	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nexavar® w leczeniu RAI-R DTC – Cochrane Library.	23
Tabela 4. Opis odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych.	25
Tabela 5. Parametry dopasowanych krzywych OS w ramieniu sorafenibu.	35
Tabela 6. Długookresowe projekcje OS dla poszczególnych modeli parametrycznych w ramieniu sorafenibu.	37
Tabela 7. Parametry dopasowanych krzywych PFS w ramieniu sorafenibu i BSC.	41
Tabela 8. Długookresowe projekcje PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych.	42
Tabela 9. Zestawienie parametrów dla krzywych czasu trwania leczenia (ToT).	43
Tabela 10. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w DTC.	45
Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Medline przez PubMed).	45
Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DTC (Embase®).	46
Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu DECISION.	48
Tabela 14. Warunki refundacji produktu leczniczego Nexavar®.	50
Tabela 15. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl modelu.	50
Tabela 16. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu.	51
Tabela 17. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.	53
Tabela 18. Oszacowanie rocznego ryczaftu diagnostycznego w programie lekowym.	54
Tabela 19. Założenia skrajnych oszacowań cen ryczaftu w analizie wrażliwości.	56
Tabela 20. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. w badaniu DECISION.	56
Tabela 21. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych st. 3.-4.	58
Tabela 22. Średni koszt leczenia AEs w porównywanych ramionach terapii DTC, w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu.	58
Tabela 23. Zużycie leków stosowanych w ramach rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC.	59
Tabela 24. Warunki refundacji leków wykorzystywanych w ramach najlepszego leczenia objawowego (MZ 27/06/2019).	61
Tabela 25. Koszt BSC w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – leki.	62
Tabela 26. Zużycie zasobów związanych z rutynową opieką w okresie choroby stabilnej i progresji choroby – świadczenia nefarmakologiczne.	63

Tabela 27. Koszty jednostkowe świadczeń nefarmakologicznych w ramach rutynowej opieki chorych z RAI-R DTC.	63
Tabela 28. Koszt BSC w okresie przed i po progresji choroby (świadczenia nefarmakologiczne).	64
Tabela 29. Koszty rutynowej opieki nad chorymi z RAI-R DTC w okresie przed i po wystąpieniu progresji choroby.	65
Tabela 30. Wycena teleradioterapii paliatywnej.	66
Tabela 31. Zestawienie wyników badań obserwacyjnych i modelu ekonomicznego (PFS, ramię BSC).	68
Tabela 32. Zestawienie wyników badań i modelu ekonomicznego (PFS, ramię sorafenibu).	68
Tabela 33. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	69
Tabela 34. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	70
Tabela 35. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP).	72
Tabela 36. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC (PPP+P).	73
Tabela 37. Zestawienie wyników zdrowotnych	73
Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (perspektywa PPP).	75
Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (perspektywa PPP).	76
Tabela 40. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Nexavar®.	77
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP z uwzględnieniem RSS).	79
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP bez uwzględnienia RSS).	82
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP+P z uwzględnieniem RSS).	85
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwość (perspektywa PPP+P bez uwzględnienia RSS).	88
Tabela 45. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	91
Tabela 46. Wyniki PSA: sorafenib vs BSC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	93
Tabela 47. Wnioskowany program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).	106
Tabela 48. Cykliczne użyteczności w okresie leczenia w badaniu <i>DECISION</i> .	109
Tabela 49. Ceny badań diagnostycznych na podstawie cenników wybranych świadczeniodawców.	111
Tabela 50. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – świadczenia.	112
Tabela 51. Koszty leczenia zmęczenia st. 3.-4. – leki.	113
Tabela 52. Łączny koszt leczenia zmęczenia st. 3.-4.	113
Tabela 53. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – świadczenia.	114
Tabela 54. Koszty leczenia utraty masy ciała st. 3.-4. – leki.	114
Tabela 55. Łączny koszt leczenia utraty masy ciała st. 3.-4.	115
Tabela 56. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – świadczenia.	115
Tabela 57. Koszty leczenia biegunki st. 3.-4. – leki.	116
Tabela 58. Łączny koszt leczenia biegunki st. 3.-4.	116

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Tabela 59. Koszty leczenia wysypki st. 3.-4. – świadczenia.	117
Tabela 60. Łączny koszt leczenia wysypki st. 3.-4.	117
Tabela 61. Koszty leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4. – świadczenia.....	118
Tabela 62. Łączny koszt leczenia zespołu ręka-stopa st. 3.-4.....	118
Tabela 63. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – świadczenia.	119
Tabela 64. Koszty leczenia nadciśnienia st. 3.-4. – leki.....	119
Tabela 65. Łączny koszt leczenia nadciśnienia st. 3.-4.	120
Tabela 66. Podsumowanie informacji dotyczących eksperta klinicznego.	121

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Takhyzo®.	24
Wykres 2. Diagram modelu progresji RAI-R DTC.	30
Wykres 3. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych OS.....	35
Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli OS do empirycznej krzywej K-M.....	36
Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego w grupach sorafenibu oraz BSC.	38
Wykres 6. Log-skumulowana funkcja hazardu dla krzywych PFS.....	40
Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji w grupach sorafenibu oraz BSC.	42
Wykres 8. Porównanie krzywych ToT oraz PFS wykorzystanych w analizie.	44
Wykres 9. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	47
Wykres 10. Wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia RAI-R DTC.....	74
Wykres 11. Wykres tornado (perspektywa PPP z uwzględnieniem RSS).....	81
Wykres 12. Wykres tornado (perspektywa PPP bez uwzględnienia RSS).....	84
Wykres 13. Wykres tornado (perspektywa PPP+P z uwzględnieniem RSS).	87
Wykres 14. Wykres tornado (perspektywa PPP+P bez uwzględnienia RSS).....	90
Wykres 15. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS).....	92
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (z uwzględnieniem RSS). 93	
Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).....	94
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności sorafenibu względem BSC (bez uwzględnienia RSS).95	

Piśmiennictwo

- DGL 007/2019** Zarządzenie nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- MZ 27/06/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AKL Nexavar 2019** ██████████ i wsp. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2019.
- APD Nexavar 2019** ██████████ i wsp. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2019.
- DSOZ 022/2018** Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DSOZ 011/2019** Zarządzenie nr 11/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- DSOZ 038/2019** Zarządzenie nr 38/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- DSOZ 064/2018** Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Brose 2016** Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C de la, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong YK, Sherman S, Smit J, Chung J, Meinhardt G, Schlumberger M, Kappeler C. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RaI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_6).
- Branson 2002** Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med*. 2002;21(17):2449–2463.
- Brose 2014** Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; on behalf of the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Apr 23. pii: S0140-6736(14)60421-9.
- ChPL Euthyrox N 75** Euthyrox N 75, 75 µg, tabletki. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne online pod adresem http://leki.urpl.gov.pl/files/EuthyroxN75_tabl_75mcg.pdf
Data ostatniego dostępu: 7 lipca 2014 r.
- Delea 2011** Delea TE, Duh MS, Wei L-J, Robins JM. Methods to Adjust for Selective Crossover in Survival Analysis In Assessments of Cost-Effectiveness of Cancer Therapies. ISPOR WORKSHOPS - SESSION II. Monday, May 23, 2011.

Nexavar® (sorafenib)

w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

- Durante 2006** Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2892-9.
- Iwasaki 2019** Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, Hatori S, Toda S, Masudo K. Treatment outcomes of differentiated thyroid cancer with distant metastasis improve by tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5292-5300.
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:4.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Latimer 2011** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007; 5 (70).
- PPL Nexavar 2019** Projekt programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73).
- Robbins 2006** Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):498-505.
- Robins 1991** Robins JM, Tsiatis AA: Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics-Theory and Methods* 1991, 20(8):2609-2631.
- Schneider 2012** Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):643-50.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.