

# Analiza ekonomiczna

## aktualizacja wyników

### Nexavar<sup>®</sup> (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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 stycznia 2020 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

3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	4
3.2	Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA.....	9
4	Metodyka analizy ekonomicznej .....	11
4.8	Zestawienie parametrów modelu .....	11
4.8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	11
5	Wyniki analizy ekonomicznej.....	13
5.4	Wyniki analizy progowej .....	13
9	Załączniki .....	15
9.1	Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości.....	15
	Piśmiennictwo.....	15

## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

### 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,
- 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 27.01.2020, 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	28 771
2	cost OR economic OR galy OR pharmaco-economic	1 167 761
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	107 673
4	#1 AND #2 AND #3	74
<b>Data przeszukania: 27.01.2020</b>		

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	sorafenib OR Nexavar	8 364
2	cost OR economic OR galy OR pharmaco-economic	1 173 725
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	82 976
4	#1 AND #2 AND #3	8
<b>Data przeszukania: 27.01.2020</b>		

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	sorafenib OR Nexavar	1 746
2	cost OR economic OR galy OR pharmaco-economic	66 181
3	thyroid AND (cancer OR carcinoma)	2 081
4	#1 AND #2 AND #3	4
<b>Data przeszukania: 27.01.2020</b>		

Nexavar® (sorafenib)

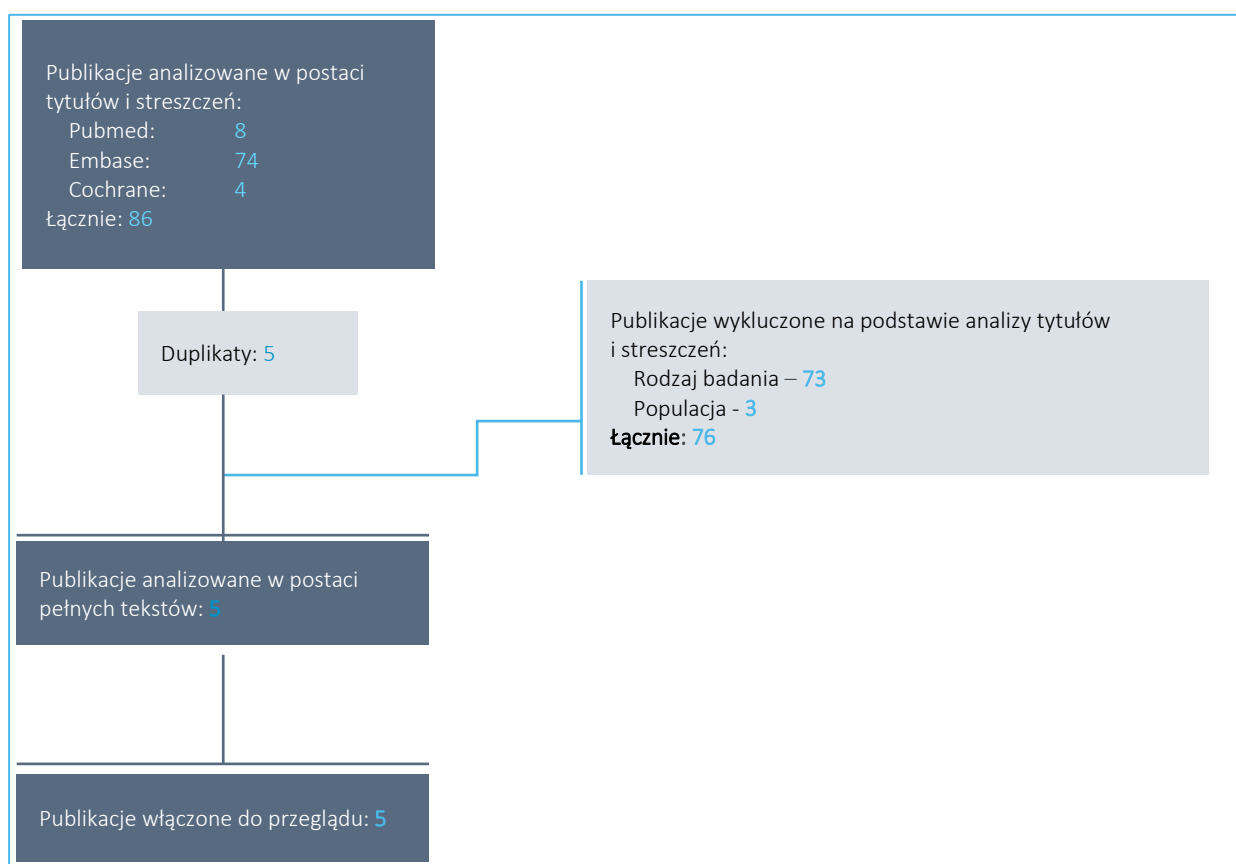
w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 86 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 86 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 Nexavar®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono pięć analiz ekonomicznych. Trzy z odnalezionych publikacji, *Carrasquilla-Sotomayor 2017*, *Erdal 2015* oraz *Tremblay 2016*, miały formę abstraktów konferencyjnych, jedynie dwie publikacje, *Wilson 2017* i *Fleeman 2019*, prezentują 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> Kraj: Kolumbia Perspektywa: bd. Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib,</li> <li>• BSC.</li> </ul>	<p>Model Markowa. Dane kosztowe przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonego panelu wśród ekspertów. Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodzą z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej,</li> <li>• Koszty progresji choroby,</li> <li>• Koszty lekowe sorafenibu.</li> </ul>	<p><u>BSC</u> QALY: 1,74 Całkowite koszty: COP \$ 20,5 mln <u>Sorafenib</u> QALY: 2,41 Całkowite koszty: COP \$ 9,1 mln <u>Inkrementalne</u> ICUR: Dominacja sorafenibu.</p>
<p><i>Erdal 2015</i> Kraj: Turcja Perspektywa: PPP Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib,</li> <li>• BSC.</li> </ul>	<p>Model przeżycia podzielonego z trzema stanami zdrowotnymi: przed progresją, po progresji oraz zgon. 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 Brak danych dotyczących uwzględnionych kategorii kosztów.</p>	<p><u>Inkrementalne (SOR vs. BSC)</u> LYG: 1,29 QALY: 0,80 ICER: \$ 18 851 ICUR: \$ 30 485</p>

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>Fleeman 2019</i></p> <p>Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: PPP</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib,</li> <li>• Lenwatynib,</li> <li>• BSC.</li> </ul>	<p>W publikacji porównano dwie analizy przygotowane przez producentów leków Eisai (lenwatynib) i Bayer (sorafenib) na potrzeby wniosków refundacyjnych w Wielkiej Brytanii.</p> <p><u>Eisai (lenwatynib)</u></p> <p>Model przeżycia podzielonego o czterech wyróżnionych stanach zdrowotnych: choroba stabilna, odpowiedź na leczenie, progresja choroby, śmierć.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodziły z badania <i>SELECT</i>. Dane o skuteczności sorafenibu odtworzono przy pomocy hazardów względnych.</p> <p>Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie oceny z badania <i>SELECT</i>.</p> <p><u>Bayer (sorafenib)</u></p> <p>Model przeżycia podzielonego o trzech wyróżnionych stanach zdrowotnych: przed progresją choroby, po progresji choroby, śmierć.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodziły z badania <i>DECISION</i>. Dane o skuteczności lenwatynibu odtworzono przy pomocy hazardów względnych.</p> <p>Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie oceny z badania <i>SELECT</i>.</p>	<p><u>Eisai (lenwatynib)</u></p> <p>Horyzont czasowy: 33,35 lat</p> <p>Stopa dyskonta: 3,5% rocznie dla efektów oraz kosztów</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszty lekowe,</li> <li>• Koszty administracji leczenia,</li> <li>• Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej.</li> </ul> <p><u>Bayer (sorafenib)</u></p> <p>Horyzont czasowy: 30 lat</p> <p>Stopa dyskonta: 3,5% rocznie dla efektów oraz kosztów</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszty lekowe,</li> <li>• Koszty leczenia objawowego,</li> <li>• Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej.</li> </ul>	<p><u>Eisai (lenwatynib)</u></p> <p><u>Koszty</u></p> <p>LEN: £107 182 SOR: £82 839 BSC: £42 115</p> <p><u>QALY</u></p> <p>LEN: 3,18 SOR: 2,10 BSC: 1,84</p> <p><u>Wyniki inkrementalne:</u></p> <p><b>LEN vs. SOR</b> QALY: 1,08 Koszty: £24 342 ICUR: £22 491</p> <p><b>LEN vs. BSC</b> QALY: 1,34 Koszty: £65 067 ICUR: £48 569</p> <p><b>SOR vs. BSC</b> QALY: 0,26 Koszty: £40 724 ICUR: £156 631</p> <p><u>Bayer (sorafenib)</u></p> <p><u>QALY</u></p> <p>LEN: 4,04 SOR: 3,26 BSC: 2,35</p> <p><u>Wyniki inkrementalne:</u></p> <p><b>LEN vs. SOR</b> QALY: 0,78</p> <p><b>LEN vs. BSC</b> QALY: 1,69</p> <p><b>SOR vs. BSC</b> QALY: 0,91</p>
<p><i>Tremblay 2016</i></p> <p>Kraj: USA Perspektywa:</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenwatynib,</li> <li>• Sorafenib.</li> </ul>	<p>Model przeżycia podzielonego.</p> <p>Informacje dotyczące efektów zdrowotnych pochodziły 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"> <li>• Koszty lekowe,</li> <li>• Koszty administracji leczenia,</li> <li>• Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej,</li> <li>• Koszty końca życia.</li> </ul>	<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"> <li>• Lenwatynib,</li> <li>• Sorafenib,</li> <li>• BSC.</li> </ul>	<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"> <li>• Koszty lekowe,</li> <li>• Koszty monitorowania leczenia,</li> <li>• Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej,</li> <li>• Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• Koszty końca życia.</li> </ul>	<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 Załączniku 9.2, str. 15.

### 3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Nexavar® w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy (brodawkowego/pęcherzykowego/oksyfilnego [z komórek Hürthle'a]), opornego na leczenie jodem radioaktywnym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Nexavar 2019*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

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

- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne dotyczące terapii lekiem Nexavar w rozważanym wskazaniu oceniane przez zagraniczne agencję HTA: NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), CADTH (Kanada) oraz SMC (Szkocja). Skrótowy opis metodyki oraz otrzymanych wyników w wymienionych analizach przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych z zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Komparator	Wynik
<i>CADTH 2015</i>	Kanada	Rodzaj modelu: Przeżycia podzielonego Źródło danych klinicznych: Badanie <i>DECISION</i> Horyzont czasowy: 10 lat	Najlepsze postępowanie objawowe (BSC)	<b>Koszty</b> Inkrementalne: \$74 527 <b>QALY:</b> Inkrementalne: 0,52 <b>ICUR:</b> \$142 843
<i>PBAC 2015</i>	Australia	Rodzaj modelu: Przeżycia podzielonego Źródło danych klinicznych: Badanie <i>DECISION</i> Horyzont czasowy: 10 lat	Najlepsze postępowanie objawowe (BSC)	<b>QALY:</b> SOR: 2,39 BSC: 1,92 Inkrementalne: 0,47
<i>SMC 2015</i>	Szkocja	Rodzaj modelu: Przeżycia podzielonego Źródło danych klinicznych: Badanie <i>DECISION</i> Horyzont czasowy: Dożywni Źródło użyteczności stanów zdrowia: Badanie <i>DECISION</i> : Przed progresją (SOR): 0,72 Przed progresją (BSC): 0,80 Po progresji: 0,64	Najlepsze postępowanie objawowe (BSC)	<b>ICUR:</b> £32 083 (z uwzględnieniem RSS)

Publikacja	Kraj	Metodyka	Komparator	Wynik
<i>NICE 2018</i>	Wielka Brytania	Rodzaj modelu: Przeżycia podzielonego Źródło danych klinicznych: Badanie <i>DECISION</i>	Najlepsze postępowanie objawowe (BSC)	<b>Koszty:</b> SOR: £61 377 BSC: £17 868 Inkrementalne: £43 690 <b>QALY:</b> SOR: 2,752 BSC: 2,224 Inkrementalne: 0,528 <b>ICUR:</b> £82 721/QALY

Porównania wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach z wynikami niniejszej analizy dokonano w Załączniku 9.2, str. 15.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.8 Zestawienie parametrów modelu

#### 4.8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono przypisane zmiennym wejściowym modelu rozkłady probabilistyczne, wraz z ich parametrami. Dobór rozkładów przeprowadzono zgodnie z charakterem zmiennych, przykładowo zmiennym o zakresie wartości 0-1 (wartości użyteczności, względna intensywność dawkowania) przypisano rozkład beta, a zmiennym kosztowym – rozkład gamma, charakteryzujący się dodatnim zbiorem wartości. Zakresy zmienności ustalono w oparciu o badanie *DECISION* (wartości użyteczności, RDI), bądź też parametry dopasowania krzywych parametrycznych. W przypadku parametrów kosztowych ustalono arbitralnie, że błąd standardowy będzie wynosił 20% wartości średniej.

Tabela 6. Rozkłady probabilistyczne oraz ich parametry przypisane zmiennym wejściowym modelu.

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Wiodący parametr rozkładu	Dodatkowy parametr rozkładu
<b>Krzywe przeżycia</b>			
Parametry krzywej Weibulla PFS – Sorafenib	Normalny wielowymiarowy	Macierz wariancji-kowariancji przedstawiono w Tabela 7.	
Parametry krzywej Weibulla PFS – BSC	Normalny wielowymiarowy	Macierz wariancji-kowariancji przedstawiono w Tabela 8.	
Parametry krzywej Weibulla OS – Sorafenib	Normalny wielowymiarowy	Macierz wariancji-kowariancji przedstawiono w Tabela 9.	
OS - HR dla BSC	Normalny	E = 0,69	SE = 0,153

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Wiodący parametr rozkładu	Dodatkowy parametr rozkładu
<b>Terapia sorafenibem</b>			
RDI - Sorafenib	Beta	██████	██████
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Użyteczność w stanie przed progresją – Sorafenib	Beta	██████	██████
Użyteczność w stanie przed progresją – BSC	Beta	██████	██████
Użyteczność w stanie po progresji	Beta	██████	██████
<b>Parametry kosztowe</b>			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Hospitalizacje) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,1221$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Ambulatoryjne) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,0502$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Farmakoterapia) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,0173$
Koszty rutynowej opieki przed progresją (Hospitalizacje) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 8,4243$
Koszty rutynowej opieki przed progresją (Ambulatoryjne) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 4,6356$
Koszty rutynowej opieki przed progresją (Farmakoterapia) - BSC	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 2,6844$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Hospitalizacje) – SOR	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,8161$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Ambulatoryjne) - SOR	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,2177$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (Farmakoterapia) - SOR	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 0,0503$
Koszty rutynowej opieki przed progresją (Ambulatoryjne) - SOR	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 5,9757$
Koszty rutynowej opieki przed progresją (Farmakoterapia) - SOR	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 2,6844$
Koszty rutynowej opieki po progresji (Ambulatoryjne)	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 6,5276$

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

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Wiodący parametr rozkładu	Dodatkowy parametr rozkładu
Koszty rutynowej opieki po progresji (Farmakoterapia)	Gamma	$\alpha = 25,00$	$\beta = 2,6844$

Tabela 7. Macierz wariancji-kowariancji parametrów rozkładu dla PFS – Sorafenib.

Parametr	Intercept	Shape
Intercept	0,006777	0,000438
Shape	0,000438	0,001929

Tabela 8. Macierz wariancji-kowariancji parametrów rozkładu dla PFS – BSC.

Parametr	Intercept	Shape	Treatment Predictor
Intercept	0,006777	0,000438	-0,006781
Shape	0,000438	0,001929	-0,000457
Treatment Predictor	-0,006781	-0,000457	0,012293

Tabela 9. Macierz wariancji-kowariancji parametrów rozkładu dla OS – Sorafenib.

Parametr	Intercept	Shape
Intercept	0,032020	0,014170
Shape	0,014170	0,010275

## 5 Wyniki analizy ekonomicznej

W odpowiedzi na pismo wzywające do uzupełnienia analiz w kwestii wymagań minimalnych (znak: OT.4331.68.2019.AKJ.2) przeprowadzono dodatkowe obliczenia obejmujące następującą kwestię:

- Wyznaczono cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Nexavar®, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 147 024 zł,

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz wspólnej płatnika i świadczeniobiorców (PPP+P)

### 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

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

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 147 024 zł.



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

Tabela 10. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Nexavar®.

Perspektywa	Cena progowa zbytu netto
<b>Płatnika publicznego (PPP)</b>	
Z uwzględnieniem RSS	[REDAKTED]
Bez uwzględnienia RSS	[REDAKTED]
<b>Wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)</b>	
Z uwzględnieniem RSS	[REDAKTED]
Bez uwzględnienia RSS	[REDAKTED]

## 9 Załączniki

### 9.1 Wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy progowej, po uwzględnieniu nowego proggu opłacalności w wysokości 147 024 zł, w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości.

Tabela 11. Zestawienie cen progowych netto w wariantach analizy wrażliwości.

Scenariusz	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorców	
	Z RSS [zł]	Bez RSS [zł]	Z RSS [zł]	Bez RSS [zł]
Podstawowy	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████
7a	██████	██████	██████	██████
7b	██████	██████	██████	██████
8a	██████	██████	██████	██████
8b	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████
10a	██████	██████	██████	██████
10b	██████	██████	██████	██████
11a	██████	██████	██████	██████
11b	██████	██████	██████	██████
12a	██████	██████	██████	██████
12b	██████	██████	██████	██████

### 9.2 Walidacja konwergencji

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych oraz na portalach zagranicznych agencji HTA. Do wyników przeglądu włączono cztery badania ekonomiczne, jeden prze-

gląd systematyczny obejmujący również zagadnienie opłacalności kosztowej oraz cztery raporty zagranicznych agencji HTA, w których odnaleziono informacje dotyczące wyników ekonomicznych.

Dwie z odnalezionych publikacji zawierały BSC, jako komparator dla sorafenibu (*Carrasquilla-Sotomayor 2017, Erdal 2015*), w dwóch porównywano sorafenib zarówno z BSC jak i lenwatynibem (*Wilson 2017, Fleeman 2019*), zaś jedna dotyczyła tylko porównania z lenwatynibem (*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 (2,46 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)..

Ze względu na przyjęty komparator (lenwatynib) 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: lenwatynibu, 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:

- użyteczność bazowa w stanie PFS: *Wilson*: 0,50; *DECISION*: [REDACTED],
- użyteczność w stanie PFS (sorafenib): *Wilson*: 0,42; *DECISION*: [REDACTED],



- użyteczność w stanie po progresji: *Wilson*: 0,45; *DECISION*: [REDACTED].

Pochodną przyjętych w analizie *Wilson 2017* niskich użyteczności stanów zdrowia (względem badania *DECISION*), w połączeniu z inną strukturą modelu ekonomicznego (model Markowa, podczas gdy w większości analiz wykorzystywano model przeżycia podzielonego) są niższe wyniki w postaci QALY: terapia BSC wiązała się z osiągnięciem 0,71 QALY, zaś leczenie sorafenibem doprowadziło do 0,96 QALY.

Przegląd *Fleeman 2019* zawierał omówienie dwóch analiz przygotowanych przez producentów leków lenwatinib i sorafenib na potrzeby wniosków refundacyjnych w Wielkiej Brytanii. W obu analizach porównywano sorafenib, lenwatinib i BSC. W analizach wykorzystano model przeżycia podzielonego, korzystając z wyników badań klinicznych *SELECT* (analiza dla lenwatinibu) oraz *DECISION* (analiza dla sorafenibu) oraz porównania pośredniego pomiędzy sorafenibem i lenwatinibem. Oba modele różniły się nieznacznie metodyką, przykładowo model przygotowany przez firmę Eisai posiadał cztery wyróżnione stany zdrowotne, a model firmy Bayer jedynie trzy. Ze względu na utajnienie wyników kosztowych w analizie dla sorafenibu, obie analizy można ze sobą zestawić jedynie w zakresie efektów zdrowotnych. Zaobserwowano znaczną rozbieżność pomiędzy wynikami obu analiz w tym aspekcie i to zarówno na poziomie wyników bezwzględnych, jak i inkrementalnych. W obu analizach lenwatinib wiązał się z najwyższymi efektami zdrowotnymi (3,18 QALY w analizie firmy Eisai i 4,04 QALY w analizie firmy Bayer), przed sorafenibem (2,10 QALY i 3,26 QALY, odpowiednio) i leczeniem wyłącznie objawowym (1,84 QALY i 2,35 QALY). Wyniki w kluczowym dla walidacji zewnętrznej porównaniu sorafenibu z BSC na etapie wyników inkrementalnych wynoszą 0,26 QALY i 0,91 QALY na korzyść sorafenibu. Wynik z niniejszej analizy w wysokości 0,50 QALY jest zbliżony do średniej z obu powyższych analiz (wynosi ona 0,59 QALY). Również bezwzględna wartość efektu zdrowotnego osiągnięta przez sorafenib w wysokości 2,46 QALY mieści się w zakresie wyników przedstawionych w obu analizach, czyli 2,10-3,26 QALY.

W ramach analiz ocenianych przez zagraniczne agencje HTA uzyskano wyniki wskazujące na inkrementalny efekt zdrowotny sorafenibu względem BSC w wysokości od 0,47 do 0,53 QALY. W przeprowadzonej analizie ekonomicznej efekt ten oszacowano na 0,50 QALY, co jest spójne z wynikami analiz zagranicznych. Wartości ICUR, przekonwertowane na PLN przy uwzględnieniu aktualnych na 15.01.2020 średnich kursów wymiany NBP (1 USD = 3,7992 zł; 1 GBP = 4,9357 zł) wyniosły od 408 tys. zł do 543 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz 158 tys. zł/QALY z uwzględnieniem RSS. W niniejszej analizie wynosiły one [REDACTED] (z RSS) i [REDACTED] (bez RSS). Bezpośrednie zestawienie wartości wyznaczonych w warunkach polskich i zagranicznych jest utrudnione ze względu

na różne koszty świadczeń zdrowotnych i sposoby ich finansowania w poszczególnych krajach, co ma znaczący wpływ na koszty ponoszone przez płatnika, w szczególności w sytuacji gdy komparatorem dla sorafenibu jest BSC, na którego koszty składają się w większości świadczenia nefarmakologiczne.

Ogólnie w odnalezionych analizach wykorzystujących model przeżycia podzielonego efekty zdrowotne terapii sorafenibem oceniono na od 2,10 do 3,26 QALY, leczenia wyłącznie objawowego na od 1,84 do 2,35 QALY, zaś efekt inkrementalny pomiędzy tymi dwoma strategiami leczenia na od 0,26 do 0,80 QALY. Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie efektu zdrowotnego należy, zatem uznać za spójne z odnalezionymi publikacjami, gdyż zawierają się one w zakresach wyznaczonych przed dotychczas przeprowadzone i opublikowane badania ekonomiczne.

## Piśmiennictwo

- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Nexavar for Metastatic Progressive Differentiated Thyroid Carcinoma – Final Economic Guidance Report. Dostęp online: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_sorafenib\\_nexavar\\_dtc\\_fn\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_sorafenib_nexavar_dtc_fn_egr.pdf) , data dostępu: 15.01.2020.
- Carrasquilla-Sotomayor 2017** Carrasquilla-Sotomayor M, Alvis-Zakzuk NJ, Rosa FG de la, Zakzuk JA, Figueroa RM, Machado PM, Guzman NA, Diazgranado SH. Cost and Effectiveness of the use of Sorafenib in Differentiated Thyroid Cancer. Value in Health. 2017;20(9):A876.
- Erdal 2015** Erdal E, Sayman H, Turkmen C, Aral F, Yildiz O, Okutur K, Parali E, Deger C, Tunalioglu A, Sar C, Asan S, Sumer F, Ozel O. Cost-Effectiveness of Sorafenib for Treatment of Radioactive Iodine (Rai)-Refractory Locally Advanced/Metastatic Differentiated Thyroid Cancer (Dtc) In Turkey. Value in Health. 2015;18(3):A203-A204.
- Fleeman 2019** Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Hounscome J, Duarte R, Shenoy A. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2020;24(2):1-180.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Multiple technology appraisal guidance [TA535]. Committee papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/committee-papers-3> , data dostępu: 15.01.2020.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Sorafenib: tablet, 200 mg, Nexavar®. Public Summary Document November 2015 PBAC Meeting. Dostęp online: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/sorafenib-psd-november-2015.pdf> , data dostępu: 15.01.2020.
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium. Medicines Advice no. 1055/15. Sorafenib (Nexavar) for treatment of patients with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine. Detailed advice. Dostęp online: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2324/sorafenib\\_nexavar\\_final\\_june\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2324/sorafenib_nexavar_final_june_2015_for_website.pdf) , data dostępu: 15.01.2020.

- 
- Tremblay 2016** Tremblay G, Pelletier C, Copher R, Forsythe A, Majethia U. Cost-Effectiveness Analysis of Lenvatinib as a Treatment for Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the United States. *Value in Health*. 2016;19(3):A151.
- Wilson 2017** Wilson L, Huang W, Chen L, Ting J, Cao V. Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017;27(8):1043-1052.