

Lenwatynib (Lenvima[®]) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym

Analiza ekonomiczna

Warszawa, maj 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ewopharma AG Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	9
1.8 [REDACTED]	10
1.9 Ustalanie ceny progowej	10
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	13
2.2.1 Stany uwzględnione w modelu	13
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Źródła danych klinicznych	15
2.3.2 Porównanie pośrednie.....	15
2.3.3 Ekstrapolacja danych.....	17
2.3.4 Zdarzenia niepożądane	35
2.3.5 Kolejne linie leczenia	37
2.4 Użyteczności	37
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	40
2.5.1 Koszt lenwatynibu	40
2.5.2 Koszt sorafenibu	41
2.5.3 Koszt BSC	42
2.5.4 Koszty medyczne przed progresją i po progresji	46
2.5.5 Koszt 3 ostatnich miesięcy życia	49
2.5.6 Koszt zdarzeń niepożądanych.....	51
2.6 Zestawienie parametrów	53
2.7 Zakres analizy wrażliwości	53
2.7.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości	53
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	56
2.8 Walidacja modelu	57
2.8.1 Walidacja wewnętrzna	57

2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	57
2.8.3	Walidacja konwergencji	57
3	Wyniki	59
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	59
3.2	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	60
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	68
4	Ograniczenia	70
5	Dyskusja.....	72
6	Wnioski końcowe.....	74
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	75
Metodyka	przeglądu	75
Wyniki	przeglądu	76
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	78
Metodyka	przeglądu	78
Wyniki	przeglądu	79
Omówienie	włączonych badań i wnioski	81
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	83
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel.....	86
	88
	88
	88
	88
	89
	Spis rysunków.....	90
	Spis tabel	92
	Bibliografia	94

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AEK	Analiza Efektywności Klinicznej
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAIC	metoda porównania pośredniego wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>)
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PLN	Polski Złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RR-DTC	zróżnicowany rak tarczycy z opornością na leczenie jodem radioaktywnym (ang. <i>radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer</i>)
■	■
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TTD	czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time-to-treatment discontinuation</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Lenvima® (lenwatynib) w ramach programu lekowego. Wnioskowana jest refundacja preparatu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).

Metodyka

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości lenwatynibu względem technologii opcjonalnej), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ zaawansowanego raka tarczycy na jakość życia pacjentów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W analizie, z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, stworzony przez firmę Eisai. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W analizowanym modelu w scenariuszu podstawowym pacjenci mają ocenioną odpowiedź na leczenie, w związku z czym w modelu można wyróżnić cztery stany zdrowia: stabilna choroba, odpowiedź na leczenie, progresja choroby, zgon. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramienia lenwatynibu uzyskano z badania SELECT, natomiast dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramienia sorafenibu uzyskano z badania DECISION. Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, stosując metodę porównania wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison, MAIC*). Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie informacji przedstawionych w dokumencie oceny technologii medycznych dla sorafenibu – dokument złożony w *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Źródłem wartości użyteczności we wspomnianym dokumencie było badanie DECISION. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL leków uwzględnionych w analizie) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W modelu analizowano poszczególne kategorie kosztowe, takie jak koszty leczenia substancjami czynnymi, koszty monitorowania leczenia, koszty hospitalizacji i wizyt specjalistycznych, koszty leczenia po zakończeniu terapii lenwatynibem lub sorafenibem, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Dane kosztowe dotyczące uwzględnionych substancji czynnych opracowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia i sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r. Pozostałe kategorie kosztów opracowano w oparciu o dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ, Informatorze o Umowach NFZ oraz w oparciu o Statystyki NFZ.

Wyniki

Analiza podstawowa wykazała, że leczenie lenwatynibem jest droższe od leczenia sorafenibem o 209 573 PLN, ale wiąże się z przyrostem QALY o 1,47.

Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie lenwatynibem jest droższe od leczenia sorafenibem, ale wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Lenvima® (lenwatynib) w ramach programu lekowego. Wnioskowana jest refundacja preparatu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla lenwatynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Lenvima]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy (ang. *radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer*, RR-DTC), opornym na leczenie jodem radioaktywnym. W analizowanym wskazaniu, aktualnie w Polsce stosowany jest sorafenib jako terapia w ramach dostępu ratunkowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, sorafenib został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [Rak pęcherzykowy 2019, Rak oksyfilny 2019, Rak brodawkowaty 2018]. Ponadto w 2020 roku uzyskał pozytywną opinię RP (Rada Przejrzystości) oraz Prezesa AOTMiT do stosowania we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego [AOTMiT sorafenib 2020]. W związku z powyższym, w niniejszej analizie jako technologią opcjonalną dla lenwatynibu uwzględniono sorafenib.

Wybór takiego komparatora jest zgodny ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym, zróżnicowanym rakiem tarczycy, tj. brodawkowatym, pęcherzykowatym lub z komórek Hürthle'a, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Charakterystykę populacji oparto na badaniu SELECT [Schlumberger 2015], do którego włączano pacjentów z potwierdzonym

radiologicznie, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym oraz z potwierdzoną progresją choroby w ciągu ostatnich 13 miesięcy – populacja zgodna z wnioskowaną.

W badaniu SELECT część pacjentów (25,3% w ramieniu lenwatynibu i 20,6% w ramieniu placebo) stosowała wcześniej leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI). W modelu wyodrębniono wyniki dla pacjentów nieleczonych uprzednio TKI, populacja zgodna z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Wyniki uzyskane w powyżej wymienionej populacji, uwzględniono w ramach analizy podstawowej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono wyniki uzyskane w populacji ITT (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat*) z badania SELECT. Wybór populacji docelowej jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem [ChPL Lenvima] oraz wnioskiem refundacyjnym.

Dane demograficzne uwzględnione w modelu podsumowano w Tab. 1. Dane dotyczące średniej masy ciała i powierzchni ciała zaimplementowano w modelu, w celu oszacowania kosztów leków dawkowanych na kg masy ciała lub m² powierzchni ciała (dane pochodzą bezpośrednio od wnioskodawcy i nie zostały opublikowane w badaniu SELECT). Ze względu na nieuwzględnienie leków dawkowanych na kg masy ciała/m² powierzchni masy ciała, powyższe dane nie zostały wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

Tab. 1. Dane demograficzne w modelu.

Parametr [jednostka miary]	Wartość
Udział pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych [%]	25,3
Mediana wieku pacjentów [lata]	63
████████████████████	██
████████████████████	██

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY). Wybór typu analizy ekonomicznej podyktowany jest nie tylko zapisami Rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia (MZ) z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012], ale wynika również ze specyfiki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Zaawansowany rak tarczycy nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie upośledza ich jakość życia [Kozirski 2003, APD Lenvima].

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazanie w ramach analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic na korzyść lenwatynibu względem leczenia sorafenibem [AEK Lenvima].

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2012] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania lenwatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz sposób finansowania uwzględnionej technologii opcjonalnej (RDTL) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [lenwatynib, sorafenib], koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie), dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego (przy czym w modelu uwzględniono opcję przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Mając na uwadze charakter schorzenia, przyjęto dożywotni horyzont analizy, wynoszący 37 lat. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [AOTMiT 2016]. W analizie scenariuszowej testowano krótszy horyzont, tj. 3 lata, który jest najbardziej zbliżony do horyzontu obserwacji w badaniu SELECT. Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, mediana czasu obserwacji w badaniu SELECT wyniosła 38 miesięcy (data odcięcia 31 sierpnia 2015 r., w modelu uwzględniono wyniki dla tej daty odcięcia, dane nieopublikowane).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T} \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii



[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza kliniczna wykazała wyższość lenwatynibu względem sorafenibu. Nie mają zatem zastosowania zapisy art. 13 ust. 3 [Ustawa Refundacyjna 2011].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Lenvima®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 155 514 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu *Results* w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej spowoduje zmianę sposobu odpłatności. W związku z wnioskowaniem o finansowanie w ramach odrębnej grupy limitowej, obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej nie wpłynie również na zmianę podstawy limitu w grupie.



2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, stworzony przez firmę Eisai. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. Podejście to jest podobne do klasycznego modelu STM (ang. *state-transition model*), przy czym zasadniczą różnicą jest to, że w przypadku PSM dane pochodzące z badań klinicznych wykorzystywane są bezpośrednio, natomiast w przypadku STM stosowane są prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia oszacowane na podstawie wyników badań klinicznych. Oparcie modelu na danych z poziomu pacjenta zmniejsza niepewność z zakresu odcięcia danych, co skutkuje precyzyjnymi przewidywaniami przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) dla obserwowanego okresu. W analizowanym modelu w scenariuszu podstawowym pacjenci mają ocenianą odpowiedź na leczenie, w związku z czym w modelu można wyróżnić cztery stany zdrowia: *stabilna choroba*, *odpowiedź na leczenie*, *progresja choroby*, *zgon*.

Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramienia lenwatynibu uzyskano z badania III fazy, tj. badania SELECT (trzecie odcięcie danych z badania, tj. sierpień 2015), natomiast dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramienia sorafenibu uzyskano z badania DECISION. Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących lenwatynib z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, stosując metodę porównania wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*, MAIC). Wyniki MAIC zostały zaadaptowane w modelu poprzez mapowanie przeżycia pacjentów stosujących sorafenib przy użyciu założenia proporcjonalnego hazardu.

W analizowanym modelu uwzględniono wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowia: odpowiedź na leczenie w stanie PFS, brak odpowiedzi na leczenie w stanie PFS oraz wystąpienie progresji choroby. Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie informacji przedstawionych w dokumencie oceny technologii medycznych dla sorafenibu – dokument złożony w *Scottish Medicines Consortium* (SMC). Źródłem wartości użyteczności we wspomnianym dokumencie było badanie DECISION. Ponadto, w modelu w analizie wrażliwości wykorzystywane są również dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi, które przyjęto na podstawie wyników badania winietowego. Szerzej zagadnienie opisano w rozdziale 2.4.

Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL leków uwzględnionych w analizie) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W modelu analizowano poszczególne kategorie kosztowe, takie jak koszty leczenia substancjami czynnymi, koszty monitorowania leczenia, koszty hospitalizacji i wizyt specjalistycznych, koszty leczenia po zakończeniu terapii lenwatynibem lub sorafenibem, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki

terminalnej. Dane kosztowe dotyczące uwzględnionych substancji czynnych opracowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia i sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r. Pozostałe kategorie kosztów opracowano w oparciu o dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ, Informatorze o Umowach NFZ oraz w oparciu o Statystyki NFZ.

2.2 Opis modelu

Model oparty jest na strategii modelowania PSM. Odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych. Model uwzględnia cztery, wzajemnie wykluczające się stany:

- *stabilna choroba* – stan wolny od progresji lub przed progresją u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie;
- *odpowiedź* – stan wolny od progresji lub przed progresją u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; wystąpienie odpowiedzi na leczenie wiąże się z lepszymi efektami zdrowotnymi;
- *progresja* – stan, w którym nastąpiła progresja choroby;
- *zgon* – stan pochłaniający.

Krzywa PFS określa, jaki odsetek pacjentów znajduje się w stanie wolnym od progresji, zaś krzywa OS określa, jaki odsetek pacjentów żyje w danym momencie modelu. Pacjenci w stanie progresji choroby to różnica pacjentów żyjących i pacjentów w stanie wolnym od progresji. Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie *stabilna choroba*.

W niniejszej analizie przyjęto dożywni horyzont analizy. Osiągnięcie wieku 100 lat jest powszechną górną granicą stosowaną w modelach ekonomicznych, tj. przyjmuje się, że w tym wieku doszło do zgonu niemal całej kohorty. Średni wiek pacjentów włączanych do modelu wynosi 63 lata, w związku z czym horyzont dożywni wynosi 37 lat.

W modelu uwzględniono dane dotyczące leczenia pacjentów w pierwszej i drugiej linii. W przypadku I linii leczenia, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, przyjęto, że czas leczenia lenwatynibem jest równy czasowi do zakończenia leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) z badania SELECT. Czas trwania jednego cyklu wynosi 1 miesiąc (30,43 dni). Dodatkowo w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Cykl leczenia lenwatynibem i sorafenibem wynosi 28 dni. Koszty leczenia liczone są na cykl 28-dniowy, a następnie przeliczane na miesięczny cykl w modelu. Pacjenci w drugiej linii otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC). Koszty i użyteczności związane z poszczególnymi liniami leczenia przypisywane są w każdym cyklu. Model nie uwzględnia skuteczności kolejnej linii leczenia po lenwatynibie i sorafenibie. Wynika to z faktu, że dane dotyczące wpływu kolejnych linii leczenia na OS są ograniczone.

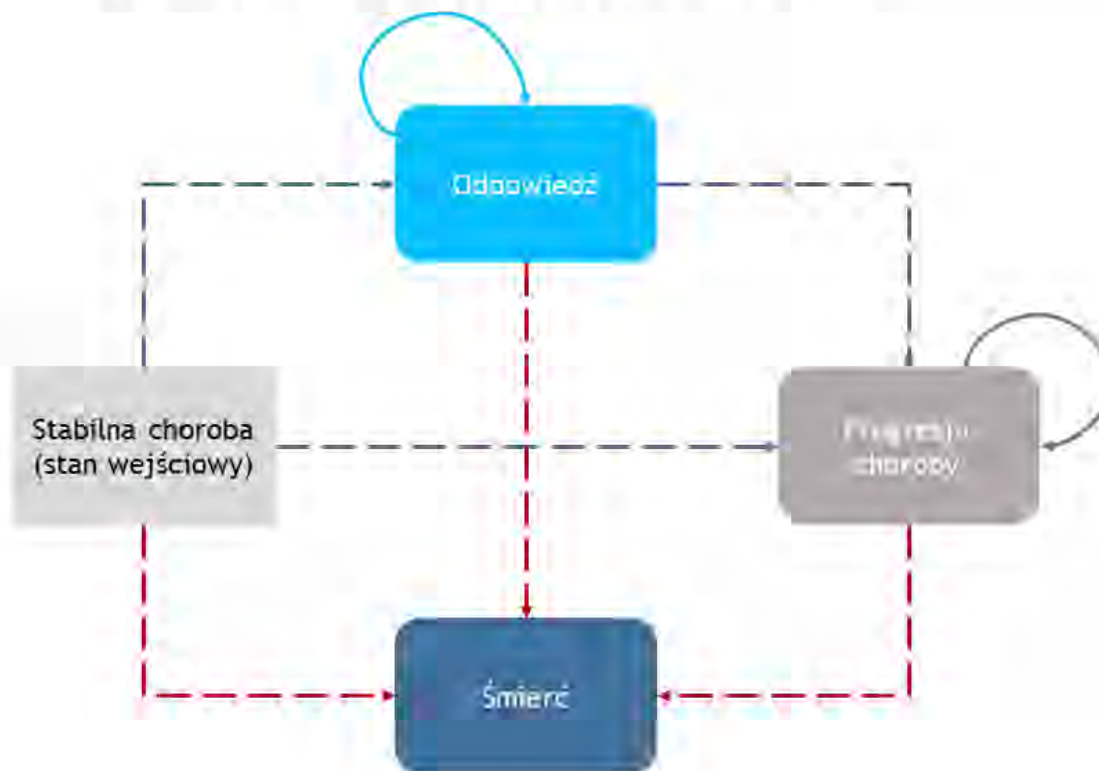
2.2.1 Stany uwzględnione w modelu

Model w wariantcie podstawowym składa się z czterech stanów zdrowia przedstawionych na Rys. 1. Pacjent na początku znajduje się w stanie stabilnej choroby. Może on uzyskać odpowiedź na leczenie (wówczas pacjent przechodzi do stanu odpowiedzi) lub pozostać w stanie wolnym od progresji (pozostać w stanie stabilnej choroby), w którym odpowiedź

nie wystąpiła. Z obu stanów możliwe jest przejście do stanu progresji lub zgonu. Wystąpienie odpowiedzi bądź jej brak nie wiąże się ze zmianami w kosztach leczenia i monitorowania. W zaadaptowanym modelu stan odpowiedzi różni się od stanu braku odpowiedzi jedynie wartością użyteczności – patrz rozdział 2.4. W przypadku scenariusza podstawowego, w modelu uwzględniono wyniki z zakresu odpowiedzi uzyskane w wyniku porównania pośredniego sorafenibu względem lenwatinibu metodą Buchera. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym odsetek odpowiedzi w przypadku sorafenibu jest równy odsetkowi dla lenwatinibu. W modelu scenariusz ten znajduje się w liście rozwijanej jako pozycja *Assume sorafenib response is equal to lenvatinib*.

Przygotowany arkusz Excel umożliwia również zastosowanie modelu z trzema stanami zdrowia (brak progresji, progresja i zgon). Taką opcję opracowano w związku z dokumentem rekomendacyjnym opublikowanym przez *National Institute for Health and Care Excellence*, w którym Grupa Oceniająca wykorzystała model z trzema stanami. Ten wariant również testowano jako scenariusz analizy wrażliwości. W celu uwzględnienia powyższego scenariusza, w modelu należy wybrać w liście rozwijanej opcję *No response health state*. W przypadku uwzględnienia trzech stanów zdrowia, model nie różnicuje zużycia zasobów (w tym również kosztów) monitorowania pacjentów przed progresją oraz po progresji choroby, tj. w przypadku scenariusza z trzema stanami w modelu uwzględniony jest taki sam koszt monitorowania przed jak i po progresji choroby.

Rys. 1. Schemat stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.



2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Źródła danych klinicznych

Głównym źródłem danych dla lenwatynibu jest badanie SELECT porównujące bezpośrednio lenwatynib z placebo. Do ramienia lenwatynibu przydzielono 261 pacjentów, a do placebo 131. W czasie progresji pacjenci z ramienia placebo mogli zacząć przyjmować lenwatynib. Część populacji w badaniu stanowili pacjenci uprzednio leczeni TKI – w ramieniu lenwatynibu ich odsetek wynosił 25%. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu to przeżycie wolne od progresji. Drugorzędowe punkty końcowe to odsetek obiektywnych odpowiedzi, przeżycie całkowite i bezpieczeństwo.

Źródłem danych dla ramienia sorafenibu jest badanie DECISION [Brose 2014]. Badanie porównywało sorafenib z placebo. Wcześniejsze przyjmowanie leczenia systemowego w tym badaniu stanowiło kryterium wykluczenia. Do ramienia sorafenibu przydzielono 207 pacjentów, a do placebo 210. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji.

W analizie ekonomicznej wykorzystano następujące dane:

- zaktualizowane dane OS z datą odcięcia 31 sierpnia 2015 r. i uwzględnieniem korekty *cross-over* przy użyciu modelowania RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) [dane wnioskodawcy];
- data odcięcia danych dla PFS 31 sierpnia 2015 r. [dane wnioskodawcy].

Dane wykorzystane w analizie dla sorafenibu:

- zaktualizowane dane OS z datą odcięcia lipiec 2015 r. i uwzględnieniem korekty *cross-over* przy użyciu modelowania RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) [Brose 2016];
- dane PFS z datą odcięcia 31 sierpnia 2012 r. [Brose 2014].

Z uwagi na fakt, iż nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie lenwatynibu z sorafenibem, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem dwóch metod: metody MAIC oraz metody Buchera. Wartości HR uzyskane z porównania pośredniego, odniesiono do krzywych z badania SELECT, w celu wygenerowania krzywych dla sorafenibu. Zważywszy na fakt, że horyzont badania SELECT był krótszy niż przyjęty w analizie, konieczna była ekstrapolacja danych.

2.3.2 Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie metodą MAIC wykonano poprzez wspólne ramię z badań SELECT i DECISION – placebo. Poszczególnym pacjentom z badania SELECT przypisano wagi statystyczne zgodnie z cechami demograficznymi, które uważane są za modyfikatory efektu. Dopasowywanie ma na celu dostosowanie reprezentacji pacjentów w badaniu SELECT w stosunku do populacji pacjentów z badania DECISION. W modelu uwzględniono również wyniki uzyskane z porównania pośredniego metodą Buchera. Metoda ta nie uwzględnia różnic w badaniach i wykorzystuje podstawowe założenie, że próby zawarte w badaniach są

podobne i porównywalne. Obie metody miały na celu uwzględnienie danych dotyczących efektywności klinicznej sorafenibu w modelu ekonomicznym.

W Tab. 3 zestawiono wyniki HR (iloraz ryzyka, ang. *hazard ratio*). W analizie podstawowej wykorzystano wyniki uzyskane metodą MAIC w populacji nieleczonych uprzednio TKI. W scenariuszowej analizie wrażliwości wykorzystano wyniki dla porównania metodą Buchera oraz dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym analizowano wyniki dla populacji ITT.

Tab. 3. Wyniki porównań pośrednich dla OS i PFS.

Metoda porównania	Populacja z badania SELECT	OS skorygowany o <i>cross-over</i> metodą RPSFT HR (95% CI)	PFS (oceniany przez badacza) HR (95% CI)
Metoda Buchera	ITT	██████████	██████████
Metoda Buchera	ITT z wyłączeniem pacjentów przyjmujących wcześniej terapię anty-VEGF	██████████	██████████
Metoda MAIC	ITT	██████████	██████████
Metoda MAIC	ITT z wyłączeniem pacjentów przyjmujących wcześniej terapię anty-VEGF	██████████	██████████

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); HR – iloraz ryzyka (ang. *Hazard Ratio*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); MAIC – metoda porównania pośredniego wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*); RPSFT – *Rank Preserving Structural Failure Time*.

W przypadku odpowiedzi na leczenie w modelu wykorzystano wyniki porównania pośredniego dla punktu końcowego odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) – dane przekazane przez wnioskodawcę. W zakresie powyższego punktu wykorzystano statystkę ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). W przypadku ORR w modelu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane z porównania pośredniego metodą Buchera – patrz Tab. 4. W przypadku ORR w analizie uwzględniono wyniki uzyskane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu SELECT, tj. zarówno pacjenci naiwni, jak i pacjenci po wcześniejszym leczeniu anty-VEGF.

Tab. 4. Wyniki porównania pośredniego dla ORR.

Metoda porównania	Populacja z badania SELECT	RR (95% CI) dla porównania sorafenib vs lenwatinib
Metoda Buchera	ITT	██████████

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*).

2.3.3 Ekstrapolacja danych

W celu dokonania ekstrapolacji danych zaktualizowano zestaw danych z badania SELECT dla PFS i OS. Pacjenci, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu bądź zostali utraceni z obserwacji zostali usunięci z zestawu danych. W analizie wykorzystano dane z uwzględnieniem korekty *cross-over*. Potrzebę ekstrapolacji danych uznano za krytyczną, gdyż 50% pacjentów żyło w punkcie, w którym nastąpiła data odcięcia danych. Ekstrapolacja PFS została przeprowadzona w celu zachowania spójności.

Po przeprowadzeniu ekstrapolacji, log-skumulowane wykresy hazardu [tj. wykres $-\log(S(t))$ w funkcji $\log(t)$] OS i PFS zostały ocenione wizualnie i przeprowadzono test oceny, czy jest spełniane założenie proporcjonalnego hazardu. W związku z dwójaką interpretacją wykresów, sprawdzono trzy różne techniki ekstrapolacji: parametryczny model proporcjonalnego hazardu z współzmiennymi leczenia (ang. *Parametric and Treatment Covariate Approach*), indywidualne modele parametryczne (ang. *Individual Model Approach*) i modele częściowe (ang. *Piecewise Model Approach*). Wszystkie analizy przeżycia zostały przeprowadzone dla pacjentów stosujących lenwatynib, zarówno w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, ang. *vascular endothelial growth factor*) i populacji ITT z badania SELECT. Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z zaleceniami NICE DSU TSD [Latimer 2013]. W celu ekstrapolacji każdej krzywej wykorzystano 6 standardowych krzywych parametrycznych:

- eksponentialna;
- Weibulla;
- Gompertza;
- log-normalna;
- log-logistyczna;
- uogólniona gamma.

Wybór scenariusza w analizie podstawowej opierał się na wizualnej inspekcji krzywych oraz ocenie stopnia dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike i kryterium informacyjne Bayesa).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W dalszym kroku zaadaptowano trzy klasy modeli: parametryczny model proporcjonalnego hazardu ze współzmienną, indywidualne modele parametryczne i modele częściowe. Parametryczny model proporcjonalnego hazardu jest zalecany w przypadku, gdy skumulowane wykresy hazardu dla ramion leczenia są równoległe i proste [NICE DSU]. Pozostałe dwie klasy modeli zostały zaimplementowane ze względu na niepewność spełnienia założeń o proporcjonalnym hazardzie i są opcjami dodatkowymi, testowanymi w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej wykorzystywano parametryczny model ze współzmiennymi leczenia, zaś w analizie wrażliwości testowano modele częściowe oraz indywidualne modele z najlepiej dopasowanymi krzywymi.

2.3.3.1 Korekta efektu *cross-over*

Według protokołu badania SELECT, pacjenci z ramienia placebo z potwierdzoną progresją choroby, w fazie niezaślepionej badania, mogli przejść do ramienia lenwatinibu. Po trzeciej dacie odcięcia 87,8% pacjentów z grupy placebo przeszło do ramienia lenwatinibu. Zakładając, że pacjenci po zmianie terapii na lenwatinib osiągnęli korzyści kliniczne, analiza ITT prawdopodobnie ich nie odzwierciedli. W celu dokładnego oszacowania rzeczywistych korzyści związanych z leczeniem lenwatinibem konieczne jest uwzględnienie korekty efektu *cross-over*.

Dostępne są różne metody statystyczne umożliwiające uwzględnienie korekty *cross-over*, przy czym każda z metod podlega ograniczeniom i wymaga przyjęcia pewnych założeń. Korekta polegająca na cenzorowaniu pacjentów, którzy zmienili terapię lub wyłączeniu ich z analizy wiąże się z błędem systematycznym związanym z selekcją pacjentów, ponieważ *cross-over* wśród pacjentów jest silnie związany z prognozą choroby. Metody RPSFTM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*) i IPE (ang. *Iterative Parameter Estimation*) reprezentują oparte na randomizacji metody szacowania alternatywnych czasów przeżycia (tj. czasów przeżycia, które byłyby obserwowane przy braku *cross-over*). Natomiast, metoda IPCW (ang. *Inverse Probability of Censoring Weights*) stanowi podejście oparte na obserwacji, w którym dane dotyczące pacjentów po *cross-over* są cenzorowane w punkcie przejścia, a pozostałe obserwacje są ważone w celu usunięcia wszelkich stronniczości selekcji związanej z cenzorowaniem.

Według *School of Health and Related Research (ScHARR)* [Latimer 2016] odsetek *cross-over* w SELECT uniemożliwia zastosowanie metody IPCW lub metod dwustopniowych. Metody dwustopniowe wykorzystują progresję choroby jako drugorzędową linię bazową, szacując efekt leczenia u pacjentów zmieniających terapię w porównaniu do pacjentów nie zmieniających jej. W badaniu pozostaje niewielki odsetek pacjentów, którzy nie zmienili terapii, a w metodzie IPCW lub metodach dwustopniowych ta grupa ma kluczowe znaczenie dla oceny efektów leczenia. Ci pacjenci tworzą modelową populację, która reprezentuje oczekiwane przeżycie, gdy nie zachodzi *cross-over*. Metody RPSFTM i IPE uważane są za mniej wrażliwe na małą wielkość próby i wysoki odsetek *cross-over*. Obie metody opierają się na podobnym założeniu, co skutkuje tym, że dla obu metod otrzymuje się podobne wyniki.

Metoda RPSTFM (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time Model*) opracowana jest dla danych pochodzących z RCT. Wykorzystuje założenie, że jeśli żadnej z randomizowanych grup nie poddano by leczeniu, średni czas przeżycia byłby między nimi równy. Standardowa jednoparametrowa wersja metody opiera się na założeniu, że efekt leczenia jest równy dla wszystkich pacjentów bez względu na czas leczenia. Zakłada również, że randomizacja badania oznacza, że nie ma różnic między ramionami badania oprócz przydzielonego leczenia. Wykazano, że jeśli powyższe założenia zostają spełnione, metoda RPSTFM skutkuje niskim ryzykiem błędu systematycznego.

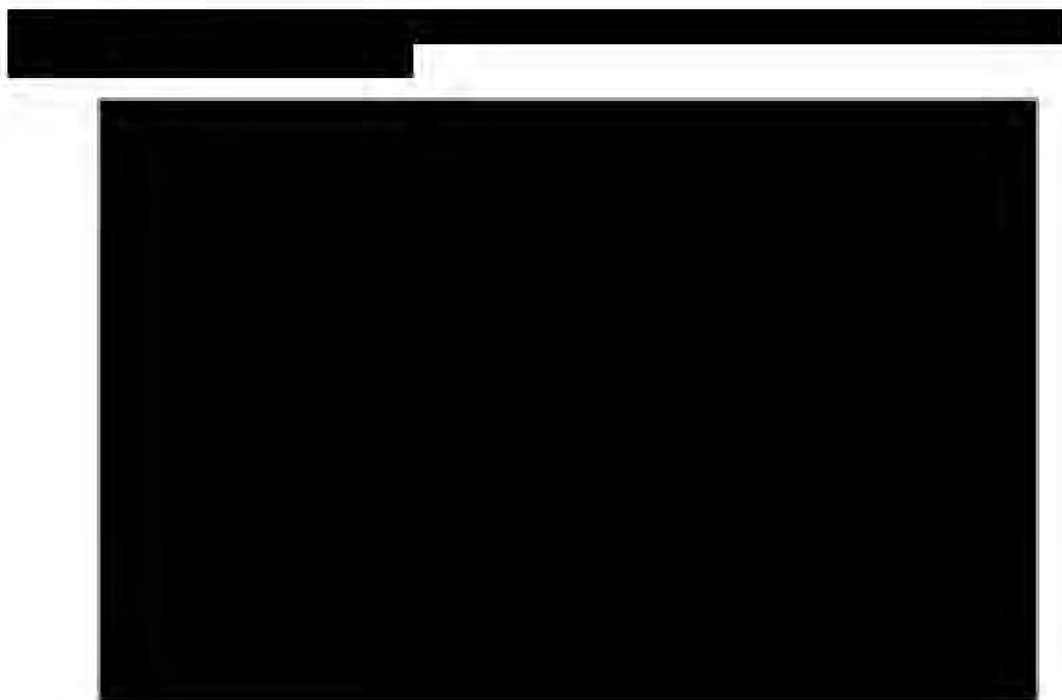
W celu korekty efektu *cross-over* w badaniu SELECT wykorzystano metodę RPSTFM. W celu wykluczenia wpływu aktywnego leczenia w grupie placebo, najpierw został poddany ocenie efekt leczenia lenwatinibem dla wszystkich pacjentów. Umożliwiło to oszacowanie alternatywnego czasu przeżycia, który byłby obserwowany przy braku *cross-over* dla pacjentów po zmianie leczenia. Następnie oszacowano rzeczywisty efekt leczenia lenwatinibem przez porównanie obserwowanych czasów przeżycia w grupie leczonej lenwatinibem z dostosowanymi czasami przeżycia w grupie kontrolnej.

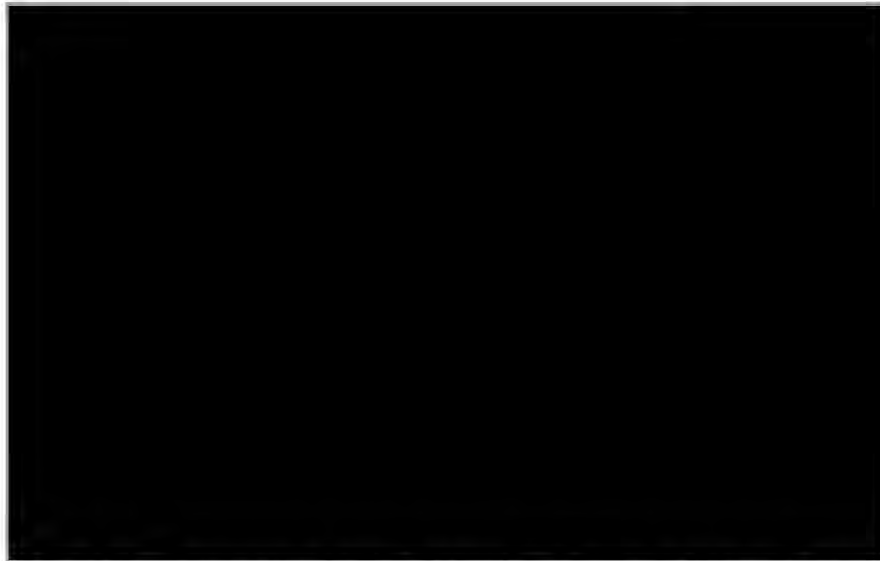
Metoda RPSTFM jest nieparametryczna i wymaga jedynie informacji dotyczących czasu przeżycia i czasu trwania leczenia, zatem nie zaimplementowano korekcji dla zmiennych towarzyszących. Skorygowane krzywe OS zostały oszacowane metodą Kaplana-Meiera, natomiast skorygowany HR został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa po korekcie danych metodą RPSTFM. Wartość *p* i 95% przedział ufności dla HR zostały oszacowane za pomocą metody wielokrotnego losowania ze zwracaniem.

2.3.3.2 Przeżycie całkowite

Parametric and Treatment Covariate Approach

Sześć standardowych funkcji zostało dopasowanych do danych Kaplana-Meiera (KM) zarówno w subpopulacji nieleczonej anty-VEGF, jak i w populacji ITT. Przedstawiono je na wykresach poniżej (■■■■, ■■■■).





Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu z uwzględnionymi współzmiennymi leczenia zapewniają dobre dopasowanie wizualne do danych KM dla obu analizowanych populacji, przy czym w obu wariantach analizy krzywe log-normalna i log-logistyczna zawiązały czas przeżycia. Kryteria dopasowania modelu, takie jak kryterium Akaike (AIC) i kryterium Bayesowskie (BIC) przedstawiono w Tab. 5. Z uwagi na to, że krzywe nie są stratyfikowane, przedstawiono tylko jeden zestaw statystyk (dla obu ramion).

Tab. 5. Kryteria dopasowania dla OS dla modelu parametrycznego ze współzmiennymi leczenia.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anti-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa; ITT – *intention-to-treat*; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Jak wspomniano powyżej, w oparciu o ocenę wizualną dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych, krzywe log-normalna i log-logistyczna zostały wykluczone ze względu na zawyżone wartości przeżycia. Podsumowując, w przypadku obu analizowanych populacji, model ekspotencjalny jest najkorzystniejszy ze względu na kształt wykresów i wartości AIC i BIC. W ramach analizy wrażliwości testowano rozkład Weibulla jako drugi najlepiej dopasowany w populacji uprzednio nieleczonych anti-VEGF.

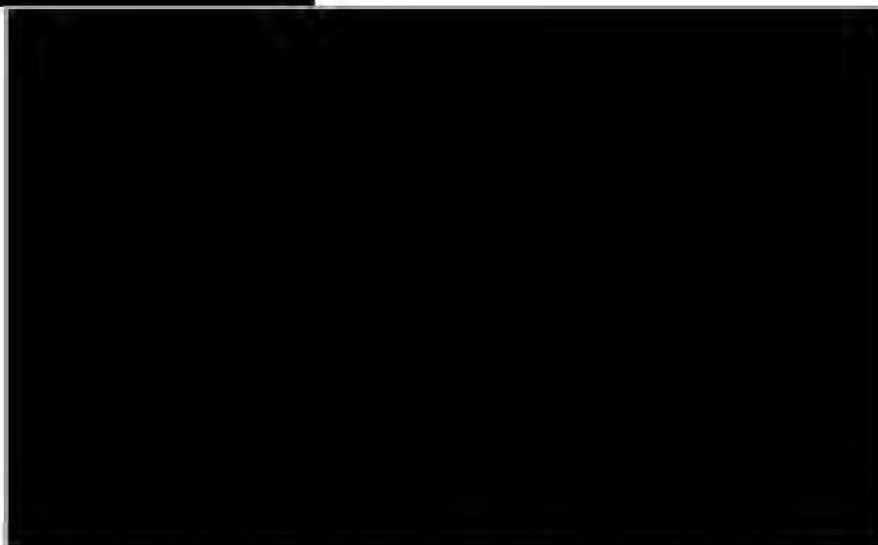
Individual Model Approach

Poniżej przedstawiono indywidualne modele parametryczne dopasowane do krzywej OS w populacji ITT i subpopulacji uprzednio nieleczonych anti-VEGF (■■■■■, ■■■■■).

■■■■■



■■■■■



Podejście z wykorzystaniem indywidualnych modeli parametrycznych skutkuje również dobrym dopasowaniem wizualnym do danych KM dla obu populacji. Podobnie jak w przypadku modeli parametrycznych z uwzględnionymi współzmiennymi leczenia, w przypadku indywidualnych modeli krzywa log-logistyczna i log-normalna również zawiązały czas przeżycia. Statystyki AIC i BIC zaprezentowano w Tab. 6.

Tab. 6. Kryteria dopasowania dla OS w modelach indywidualnych.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anty-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

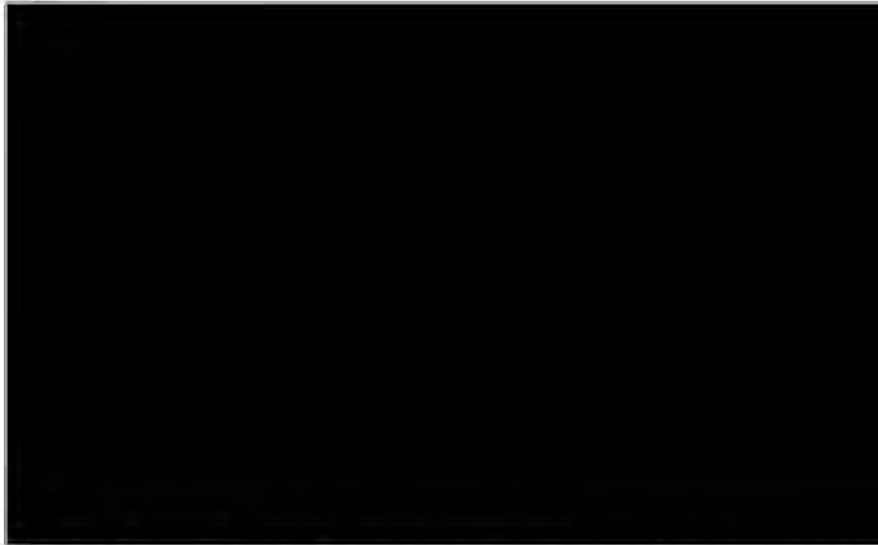
AIC – kryterium Akaike, BIC – kryterium Bayesa, ITT – *intention-to-treat*, VEGF – czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

W przypadku obu analizowanych populacji, model ekspotencjalny uzyskał najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC i BIC oraz kształtu krzywej. Model indywidualny z krzywą ekspotencjalną testowano w analizie wrażliwości.

Piecewise Model Approach

W celu wymodelowania OS w podejściu częściowym, jako punkt odcięcia danych z estymatora KM, tj. punkt od którego rozpoczęto ekstrapolację wybrano punkt, w którym 10% pacjentów z wejściowej populacji pozostawało w grupie ryzyka zgonu, co w przypadku lenwatynibu stanowiło ████████ (██████, ████████). Po tym punkcie dane ekstrapolowane są metodą proporcjonalnego hazardu lub modeli indywidualnych. W modelu istnieje możliwość wyboru jednego z podejść. W analizie podstawowej uwzględniono opcję ekstrapolacji metodą proporcjonalnego hazardu. W analizie wrażliwości testowano opcję z ustawieniem daty odcięcia danych na 20 miesięcy (po tej dacie odcięcia dane są ekstrapolowane przy użyciu modelu parametrycznego ze współzmienną leczenia).





Ze względu na ekstrapolację danych metodą parametryczną proporcjonalnego hazardu, wartości BIC i AIC odpowiadają wartościom z Tab. 5. Adekwatnie jak w przypadku modeli indywidualnych i z proporcjonalnym hazardem, krzywe log-normalna i log-logistyczna zawyżają czas przeżycia. Zarówno do analizy populacji ITT, jak i analizy subpopulacji pacjentów nieleczonych uprzednio anti-VEGF, wybrano model eksponentyjny. Ten wariant testowany jest w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Tablice przeżycia dla populacji ogólnej

Model uwzględnia również tablice przeżycia specyficzne dla polskiej populacji pochodzące z Głównego Urzędu Statystycznego dla 2018 roku. Zapobiega to sytuacji, w której prawdopodobieństwo zgonu w populacji leczonej będzie niższe niż to w populacji ogólnej. W związku z faktem, że w modelach PSM zarówno przeżycie wolne od progresji, jak i przeżycie całkowite są modelowane niezależnie, model zaprojektowany jest tak, że modelowane PFS nie może być wyższe niż modelowane OS.

2.3.3.3 Przeżycie wolne od progresji

Parametric and Treatment Covariate Approach

Sześć standardowych funkcji zostało dopasowanych do danych PFS z badania SELECT zarówno w populacji ITT, jak i subpopulacji nieleczonej anti-VEGF. Przedstawiono je na wykresach poniżej (■■■■, ■■■■).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie oceny wizualnej kształtu wykresów wykluczono krzywą Gompertza oraz log-logistyczną, gdyż zawyżają wartości przeżycia wolnego od progresji. Analiza stopnia dopasowania modelu na podstawie kryteriów AIC i BIC wykazała, że najlepszym dopasowaniem charakteryzują się modele: uogólniony gamma dla populacji nieleczonych anti-VEGF i eksponentyjalny dla populacji ITT (Tab. 7). W analizie wrażliwości testowano krzywą log-normalną jako drugą najlepiej dopasowaną w populacji nieleczonych anti-VEGF.

Tab. 7. Kryteria dopasowania dla PFS.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anti-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

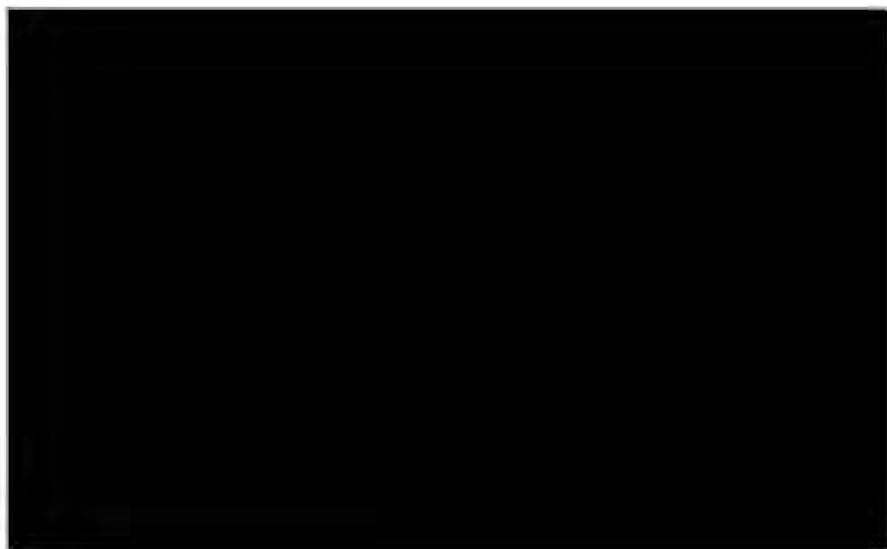
Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anty-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa; ITT – *intention to treat*; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Individual Model Approach

Poniżej przedstawiono indywidualne modele parametryczne dopasowane do krzywej PFS w populacji ITT i subpopulacji uprzednio nieleczonych anty-VEGF (██████, ██████).

██



██



Podejście z wykorzystaniem indywidualnych modeli parametrycznych skutkuje również dobrym dopasowaniem wizualnym do danych KM dla obu populacji. Podobnie jak w przypadku modeli parametrycznych z uwzględnionymi współzmiennymi leczenia, w przypadku indywidualnych modeli krzywa Gompertza również zawyżała czas przeżycia wolny od progresji w przypadku populacji ITT. Ponadto, w przypadku populacji ITT, również krzywe log-logistyczna, log-normalna i uogólniona gamma zawyżały wartości przeżycia wolnego od progresji w stosunku do krzywej Weibulla czy eksponentycznej. Statystyki AIC i BIC zaprezentowano w Tab. 8.

Tab. 8. Kryteria dopasowania dla PFS dla modeli – modele indywidualne.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anty-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC – kryterium Akaïke; BIC – kryterium Bayesa; ITT - *intention to treat*; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

W przypadku subpopulacji nieleczonych anty-VEGF dla lenwatynibu autorzy modelu wybrali krzywą uogólnioną gamma. Krzywa ta testowana jest w analizie wrażliwości. Dla populacji ITT najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC i BIC uzyskiwał model log-normalny.

Piecewise Model Approach

W celu wymodelowania PFS w podejściu częściowym jako punkt odcięcia danych z estymatora KM, tj. punkt od którego rozpoczęto ekstrapolację, wybrano punkt, w którym 10% pacjentów z wejściowej populacji pozostało w grupie ryzyka wystąpienia progresji, co w przypadku lenwatynibu stanowiło ████████ (██████, ████████). Po tym punkcie dane ekstrapolowane są metodą proporcjonalnego hazardu lub modeli indywidualnych. W modelu istnieje możliwość wyboru jednego z podejść. W analizie podstawowej uwzględniono opcję ekstrapolacji metodą proporcjonalnego hazardu. W analizie wrażliwości testowano opcję z ustawieniem daty odcięcia danych na ████████ (po tej dacie odcięcia dane są ekstrapolowane przy użyciu modelu parametrycznego ze współzmienną leczenia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na ekstrapolację danych metodą parametryczną proporcjonalnego hazardu, wartości BIC i AIC odpowiadają wartościom z Tab. 7. Tak jak w przypadku modeli indywidualnych i z proporcjonalnym hazardem, log-normalne i log-logistyczne modele zwyżają wartości przeżycia. Zarówno do analizy subpopulacji nieleczonych uprzednio anti-VEGF i populacji ITT wybrano modele eksponentyjalne. Wariant modelu częściowego z wykorzystaniem modelu parametrycznego ze współzmiennymi leczenia testowany jest w analizie wrażliwości.

2.3.3.4 Czas do przerwania leczenia

Ze względu na zapis programu lekowego wskazujący, że leczenie pacjentów lenwatinibem jest prowadzone do momentu utraty przez pacjenta korzyści klinicznych, w scenariuszu podstawowym parametrem decydującym o przejściu do następnej linii jest czas do

Model parametryczny z uwzględnieniem współmiennych leczenia zapewnia dobre wizualne dopasowanie do danych KM zarówno w populacji ITT, jak i subpopulacji nieleczonych anty-VEGF. W obu przypadkach modele log-normalne i log-logistyczne niosą zbyt zawyżone predykcje przeżycia.

Tab. 9. Kryteria dopasowania dla TTD modele parametryczne ze współmiennymi leczenia.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anty-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa; ITT - *intention to treat*; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Mając na uwadze dopasowanie wizualne i ocenę współczynników BIC i AIC (Tab. 9), najlepsze dopasowanie zapewniał model ekspotencjalny zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji nieleczonych uprzednio anty-VEGF. Model ekspotencjalny został uwzględniony w analizie podstawowej. W analizie scenariuszowej dla populacji anty-VEGF testowano model Weibulla.

Individual Model Approach

Poniżej przedstawiono indywidualne modele parametryczne dopasowane do krzywej TTD w populacji ITT i subpopulacji uprzednio nieleczonych anty-VEGF (Rys. 22, Rys. 23).





Tab. 10. Kryteria dopasowania dla TTD.

Model	Populacja ITT		Populacja uprzednio nieleczonych anti-VEGF	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspotencjalny	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa; ITT - *intention to treat*; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Po ocenie wizualnej modele log-normalne i log-logistyczne posiadały zawyżone odsetki dotyczące czasu stosowania terapii. Krzywa ekspotencjalna charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem dla populacji uprzednio nieleczonej anti-VEGF, a krzywa Weibulla charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem dla populacji ITT (Tab. 10). W analizie wrażliwości dla subpopulacji pacjentów nieleczonych anti-VEGF, testowano model indywidualny z krzywą ekspotencjalną.

Piecewise Model Approach

W modelu częściowym jako punkt odcięcia wybrano punkt, kiedy w ryzyku znajduje się 10% pacjentów z wejściowej populacji. (██████, ██████). W modelu istnieje możliwość wybrania podejścia parametrycznego ze współzmienną leczenia i modeli indywidualnych. Po tym punkcie dane ekstrapolowane są metodą proporcjonalnego hazardu lub modeli indywidualnych. W modelu istnieje możliwość wyboru jednego z podejść. W analizie podstawowej uwzględniono opcję ekstrapolacji metodą proporcjonalnego hazardu. W analizie wrażliwości testowano opcję z ustawieniem daty odcięcia danych na ██████ (po tej dacie odcięcia dane są ekstrapolowane przy użyciu

modelu parametrycznego ze współzmienną leczenia). W tym przypadku statystyki BIC i AIC korespondują ze statystykami przedstawionymi w Tab. 9. Model eksponentyjny charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem zarówno w populacji nieleczonych uprzednio anty-VEGF, jak i w populacji ITT – patrz [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.3.5 Podsumowanie

Podsumowując, w ramach modelu ekonomicznego zaimplementowano wyniki porównania pośredniego MAIC opartego na krzywych parametrycznych. W obu badaniach, tj. zarówno SELECT, jak i DECISION pacjenci mogli przejść z ramienia placebo do ramienia z aktywnym leczeniem w przypadku pogorszenia stanu zdrowia. Stąd w modelu zaadaptowano korektę *cross-over*. Model uwzględnia trzy opcje: model parametryczny ze współzmiennymi leczenia,

indywidualne modele parametryczne i modele częściowe. W analizie podstawowej wykorzystano model parametryczny ze współzmiennymi leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele z uwzględnieniem krzywych o najlepszym dopasowaniu. W Tab. 11 zestawiono dane kliniczne wykorzystane w modelu.

Tab. 11. Podsumowanie danych klinicznych wykorzystanych w modelu.

Porównywane terapie	Lenwatynib versus sorafenib
Źródło danych z zakresu skuteczności leczenia	Dane z porównania pośredniego MAIC, badanie SELECT i DECISION
Model dla danych z zakresu efektywności klinicznej (OS)	Model parametryczny ze współzmiennymi leczenia
Model dla danych z zakresu efektywności klinicznej (OS)	Model parametryczny ze współzmiennymi leczenia
Model dla danych z zakresu efektywności klinicznej (TTD)	Model parametryczny ze współzmiennymi leczenia
Najlepsze rozkłady przypisane do PFS, OS i TTD	OS: eksponentyjalny PFS: uogólniony gamma TTD: eksponentyjalny

MAIC – metoda porównania pośredniego wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

2.3.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs):

- zdarzenia 3. i 4. stopnia zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia 3. i 4. stopnia wymagające leczenia/hospitalizacji w badaniu SELECT.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pierwszy parametr, tj. zdarzenia 3. i 4. stopnia zaistniałe w trakcie leczenia – podejście konserwatywne, przyczyniające się do podniesienia kosztów leczenia po stronie lenwatynibu. Częstość zdarzeń niepożądanych została określona na podstawie wyników badania SELECT oraz wyników badania DECISION – patrz Tab. 12. W przypadku badania SELECT wykorzystano dane dostarczone przez wnioskodawcę – dane dla pierwszej daty odcięcia, tj. listopad 2013. W głównej publikacji do badania SELECT [Schlumberger 2015] raportowano zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related AEs*), natomiast w głównej publikacji do badania DECISION [Brose 2014] raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent AEs*). W celu ujednoczenia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa obu porównywanych substancji, w modelu uwzględniono nieopublikowane dane dla lenwatynibu, dotyczące częstości występowania TEAE w badaniu SELECT. Przy czym należy podkreślić, że dane z zakresu częstości TEAE w ramieniu lenwatynibu, wykorzystano również w submisji złożonej do NICE [NICE 2018] – dane opublikowane w dokumentach złożonych do NICE. W przypadku ramienia sorafenibu dane z zakresu częstości występowania TEAE, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w głównej publikacji do badania DECISION [Brose 2014] – strona 7, tabela 2 (zsumowano dane raportowane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia).

W modelu przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest stała w czasie.

Tab. 12. Częstość zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie	Częstość zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia		Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia/hospitalizacji	
	Lenwatinib	Sorafenib	Lenwatinib	Sorafenib
Nadciśnienie	███	9,70%	███	███
Zmniejszenie wagi	███	5,80%	███	███
Biegunka	███	5,80%	███	███
Ostabienie apetytu	███	0,00%	███	███
Hipokalcemia	███	9,20%	███	███
Hipokaliemia	███	0,00%	███	███
Astenia	███	0,00%	███	███
Zmęczenie	███	5,80%	███	███
Zespół dłoniowo-podeszwowy	███	20,30%	███	███
Proteinuria	███	0,00%	███	███

* Wartość wyznaczona w oparciu o częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w ramieniu lenwatinibu (w przypadku lenwatinibu, częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego wynosiła 0%) – patrz formuła w komórce P80, arkusz „Adverse Events”.

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by częstość występowania zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia/hospitalizacji w przypadku pacjentów otrzymujących sorafenib (w badaniu DECISION przedstawiono jedynie częstość wstępowania zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia). Informacje dotyczące częstości występowania AEs wymagających leczenia/hospitalizacji przedstawiono jedynie dla ramienia lenwatinibu – dane z badania SELECT ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględniane są na cykl według poniższego równania:

$$R = -[\ln(1 - p)]/t$$

gdzie: p – prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia; t – czas leczenia w badaniu.

Zgodnie z wzorem przedstawionym powyżej, w celu oszacowania częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych/miesiąc w modelu uwzględniono dane z zakresu mediany czasu leczenia lenwatinibem w badaniu SELECT [Schlumberger 2015] oraz mediany PFS dla sorafenibu z badania DECISION [Brose 2014]. W przypadku badania DECISION mediana PFS dla ramienia sorafenibu oraz mediana czasu leczenia sorafenibem w badaniu DECISION były zbliżone, tj. odpowiednio 10,8 miesiący oraz 10,6 miesiący [Brose 2014]. W ostatecznych

obliczeniach, w przypadku ramienia sorafenibu uwzględniono medianę PFS – podejście konserwatywne, przyczyniające się do nieznacznego obniżenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu sorafenibu. W przypadku ramienia lenwatynibu uwzględniono medianę czasu leczenia lenwatynibem, która zgodnie z danymi raportowanymi w głównej publikacji do badania SELECT wynosił 13,80 miesięcy (mediana PFS dla lenwatynibu wynosiła 18,3 miesiące) [Schlumberger 2015].

Zdarzenia niepożądane modelowano w odniesieniu do leczenia pierwszej i kolejnej linii. W modelu założono, że w przypadku pierwszej linii, zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas leczenia. W ramach II linii leczenia w modelu uwzględniono leczenie BSC, w związku z czym nie uwzględniono żadnych zdarzeń niepożądanych dla II linii leczenia.

2.3.5 Kolejne linie leczenia

W modelu, pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby mają możliwość przejścia do leczenia II linii. W modelu nie uwzględniono skuteczności leczenia II linii, tj. BSC. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności. W oparciu o dane Kantar Health 2014, w modelu przyjęto, że leczenie II linii trwa 9,96 miesięcy. Szczegółowe wyliczenia dotyczące czasu trwania leczenia w II linii podsumowano w arkuszu „Dosing and drug costs”.

2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji pacjentów. W związku z powyższym, w analizie podstawowej, za autorami modelu przyjęto wartości użyteczności z wniosku dla sorafenibu złożonego do agencji *Scottish Medicines Consortium* [SMC 2015]. W powyższym dokumencie uwzględniono wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowia: stan stabilny oraz progresja choroby. Źródłem wartości użyteczności we wspomnianym dokumencie było badanie DECISION, w którym wartości użyteczności oszacowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W modelu złożonym do SMC nie uwzględniono wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi na leczenie (stan, który występuje w analizowanym modelu). Wartości użyteczności dla powyżej wymienionego stanu zdrowia uwzględniono w badaniu winietowym – badaniu stanowiącym alternatywne źródło wartości użyteczności w modelu. Na podstawie danych przedstawionych w badaniu winietowym ustalono mnożnik dla brakującej wartości użyteczności, który następnie odniesiono do wartości użyteczności dla stanu stabilnej choroby z badania DECISION – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu na podstawie SMC.

Parametr użyteczności stanu zdrowia	DECISION EQ-5D	Mnożnik oparty o winietę	Użyteczności z wniosku dla SMC + dane z badania winietowego
Stan podstawowy – stabilny/brak odpowiedzi	0,80	-	0,80

Parametr użyteczności stanu zdrowia	DECISION EQ-5D	Mnożnik oparty o winietę	Użyteczności z wniosku dla SMC + dane z badania winietowego
Odpowiedź na leczenie		1,08 (0,86/0,80)	0,86
Progresja choroby	0,64	-	0,64

SMC – *Scottish Medicines Consortium*.

Jak wspomniano powyżej, alternatywnym źródłem wartości użyteczności było badanie winietowe [Fordham 2015]. Użyteczności opracowane na podstawie wyników tego badania testowano w analizie wrażliwości. Lista stanów zdrowia uwzględnionych w powyższym badaniu, w tym niektóre zdarzenia niepożądane, została wybrana przez sześciu pracowników służby zdrowia mających doświadczenie w leczeniu RR-DTC. Pracownicy pochodzili z Wielkiej Brytanii i USA. Lista została zaadaptowana przy użyciu informacji zwrotnych dostarczonych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii. W skład listy wchodziły stany takie jak: stabilny bez odpowiedzi, odpowiedź na leczenie, progresja choroby, stabilny z biegunką 3. stopnia, stabilny ze zmęczeniem 3. stopnia, stabilny z zespołem dłoniowo-podeszwowym 3. stopnia i stabilny z łysieniem 1. i 2. stopnia. W celu ustandaryzowania sposobu gromadzenia danych i umożliwienia porównania dekrementu HRQoL, każdy stan zdrowia związany z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego połączono ze stabilnym stanem chorobowym. W badaniu metodą handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO) w celu oceny wyżej wymienionych stanów zdrowia, udział wzięło stu członków brytyjskiego społeczeństwa.

W przypadku uwzględnienia danych z badania winietowego, w zakresie szacowania wartości użyteczności uwzględniono dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem AE nie uwzględniano w przypadku danych z badania DECISION, ponieważ wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania DECISION uwzględniają wpływ wystąpienia AE na jakość życia pacjentów). Dekrementy użyteczności (0,042 dla lenwatynibu i 0,0117 dla sorafenibu) obliczono jako średnią ważoną częstości występowania każdego zdarzenia niepożądanego i dekrementu użyteczności związanego z każdym zdarzeniem niepożądanym. Następnie w celu oszacowania ostatecznych wartości użyteczności, powyżej wymienione dekrementy odjęto od użyteczności dla stanu stabilnej choroby oraz stanu odpowiedzi. W Fordham 2015 nie raportowano bezpośrednio dekrementów użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy czym raportowano wartości użyteczności dla pacjentów doświadczających danych zdarzeń niepożądanych, tj. biegunka 3. stopnia, zmęczenie 3. stopnia, zespół dłoniowo-podeszwy 3. stopnia, łysienie 1. i 2. stopnia. Dekrementy użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano samodzielnie poprzez odjęcie od wartości użyteczności dla stanu stabilnej choroby (0,80), wartości użyteczności oszacowanych dla stanu stabilna choroba + poszczególne zdarzenie niepożądane – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Dekrementy użyteczności oszacowane na podstawie badania winietowego.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności raportowana w badaniu Fordham 2015	Oszacowany dekrement użyteczności*
Stan stabilny z biegunką 3. stopnia	0,42	-0,380
Stan stabilny ze zmęczeniem 3. stopnia	0,72	-0,080
Stan stabilny z zespołem dłoniowo-podeszwowym 3. stopnia	0,52	-0,280
Stan stabilny z łysieniem 1. i 2. stopnia**	0,75	-0,050

* Dekrementy oszacowane poprzez odjęcie od wartości użyteczności dla stanu stabilnej choroby (0,80), wartości użyteczności raportowanych w 2 kolumnie powyższej tabelki; ** Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.3.4, w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia, w związku z czym w zakresie zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, nie raportowano częstości występowania łysienia 1-2 stopnia. W arkuszu „Utility”, w komórkach F27 i H27, wyekstrahowano dodatkowe dane, dotyczące częstości występowania łysienia stopnia 1. i 2. w badaniach SELECT i DECISION. W przypadku badania SELECT, podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, uwzględnionych w rozdziale 2.3.4, przyjęto dane przekazane przez wnioskodawcę – dane opublikowane w submisji złożonej do NICE [NICE 2018]. W przypadku badania DECISION, częstość występowania łysienia 1.2. stopnia, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w głównej publikacji do tego badania [Brose 2014].

Wartości użyteczności uzyskane na podstawie wyników badania winietowego przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Wartości użyteczności na podstawie badania winietowego.

Stan zdrowia	Lenwatinib	Sorafenib
Stabilna choroba	$0,80 - 0,042 = 0,76$	$0,80 - 0,0117 = 0,68$
Stan odpowiedzi	$0,86 - 0,042 = 0,82$	$0,86 - 0,0117 = 0,74$
Progresja choroby	0,50	0,50

W przypadku wykorzystania modelu z trzema stanami (wariant nieuwzględniający odpowiedzi, testowany w ramach analizy wrażliwości), testowany jest poniższy zestaw wartości użyteczności – patrz Tab. 16. Źródłem zestawu jest dokument oceny technologii medycznej dla lenwatinibu opublikowany przez NICE [NICE 2018].

Tab. 16. Użyteczności w modelu z trzema stanami.

Stan zdrowia	Multiple Technology Appraisal NICE
Stan wolny od progresji (lenwatinib/sorafenib)	0,72
Progresja choroby	0,64

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

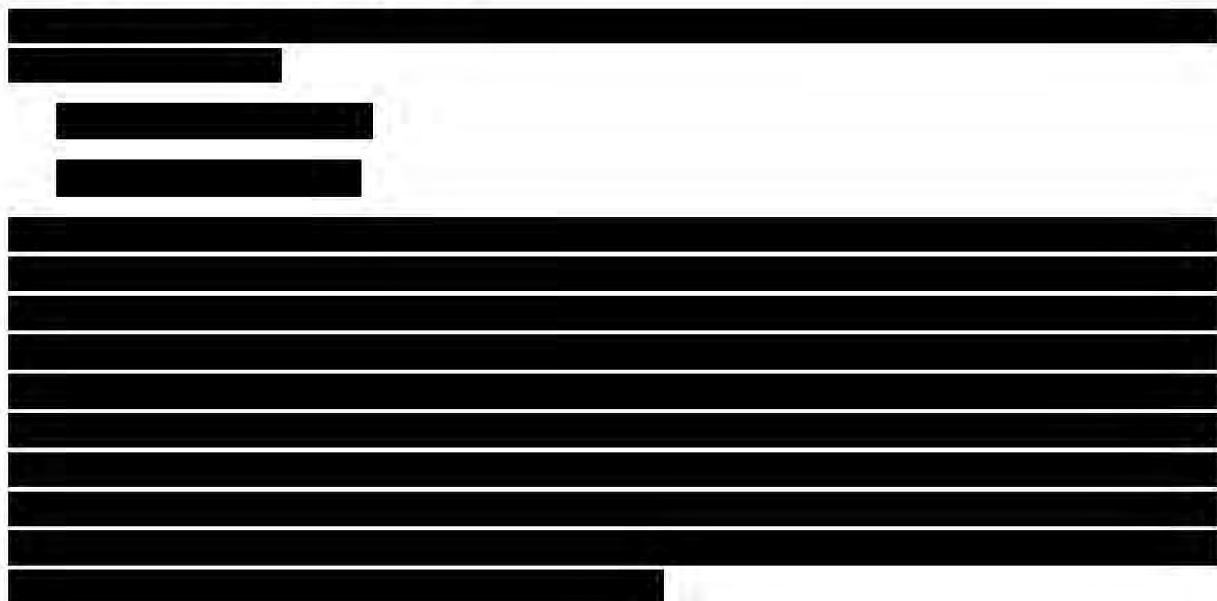
Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- wnioskowaną interwencją – lenwatynibem;
- uwzględnioną technologią opcjonalną – sorafenibem;
- kosztem monitorowania leczenia, kosztem wizyt u specjalistów oraz kosztem hospitalizacji, tzw. koszty medyczne;
- kosztem leczenia po progresji choroby;
- opieką terminalną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Koszt lenwatynibu przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę, gdyż obecnie substancja nie jest refundowana w Polsce. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych/katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie danych zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. W przypadku leków stosowanych w refundacji aptecznej ich koszty oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundacje poszczególnych substancji). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. grudniu 2019 roku (sprawozdanie za IV kwartał 2019 roku). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych

2.5.1 Koszt lenwatynibu

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Koszt sorafenibu

Koszt sorafenibu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Zalecana dawka preparatu Nexavar® [ChPL Nexavar®] u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej

dawce dobowej 800 mg). Występowanie zdarzeń niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki sorafenibu. Na podstawie dostępnych danych, [Brose 2014] rzeczywistą dzienną dawkę dobową ustalono w modelu na 651 mg. W Tab. 20 podsumowano koszty ponoszone przez NFZ na technologię opcjonalną uwzględnioną w ramach niniejszej analizy.

Tab. 20. Koszt sorafenibu uwzględniony w analizie.

Nazwa substancji	Dawka [mg]	Koszt za dawkę wg Obwieszczenia [PLN]	Koszt stosowania na cykl tj. 30,43 dni NFZ [PLN]
Sorafenib	800	416,59	12 680,00 PLN

2.5.3 Koszt BSC

W modelu pacjenci, u których doszło do progresji choroby i utraty korzyści klinicznych związanych z leczeniem przechodzą na najlepsze leczenie wspomagające. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.4 Koszty medyczne przed progresją i po progresji

W ramach kosztów medycznych w modelu uwzględnione są koszty monitorowania leczenia, koszty wizyt u specjalistów oraz koszty hospitalizacji. Koszty monitorowania leczenia oszacowano na podstawie projektu wnioskowanego programu lekowego. Obecnie nie istnieje program lekowy dedykowany leczeniu raka tarczycy, który mógłby posłużyć do oszacowania kosztów monitorowania leczenia w przypadku wnioskowanego wskazania.

2.5.4.1 Koszty wizyt specjalistycznych i hospitalizacji

Częstość wizyt specjalistycznych i hospitalizacji pacjentów z rakiem tarczycy przyjęto na podstawie danych raportowanych w publikacji Gianoukakis 2016 – dane przyjęte za autorami modelu. W analizie założono, że pacjenci z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie zużywają zasoby w ten sam sposób, gdyż program lekowy nie różnicuje pacjentów ze względu na stan odpowiedzi. W oryginalnym modelu zużycie zasobów między stanem z odpowiedzią a stanem z brakiem odpowiedzi było zróżnicowane. Na potrzeby niniejszej analizy, dla stanu z odpowiedzią przypisano takie samo zużycie zasobów jak dla stanu z brakiem odpowiedzi – założenie konserwatywne, ponieważ w przypadku stanu z brakiem odpowiedzi zużycie poszczególnych zasobów było nieco wyższe. W Tab. 28 podsumowano zużycie zasobów uwzględnione w modelu.

Tab. 28. Zużycie zasobów z zakresu wizyt specjalistycznych i hospitalizacji.

Parametr*	Stan przed progresją choroby [N=67]		Progresja choroby [N=20]	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Liczba całkowitych wizyt u lekarza w ciągu ostatnich 12 miesięcy [N=157]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba hospitalizacji z powodu powikłań związanych z DTC w ciągu ostatnich 12 miesięcy [N=83]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dni hospitalizacji z powodu powikłań związanych z DTC [N=10]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr*	Stan przed progresją choroby [N=67]		Progresja choroby [N=20]	
	Średnia	SD	Średnia	SD

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* W modelu wymieniono więcej parametrów, natomiast w tabeli opisano tylko te parametry, które wykorzystano w obliczeniach.

Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ. Wizytom u specjalisty bez dodatkowych badań przypisano koszt procedury z listy W11. Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie załącznika 1a do Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ. Przyjęto, że pacjenci z wnioskowanym wskazaniem hospitalizowani są w ramach grupy K58 (Nowotwory endokrynne poza przysadką). Dane dotyczące kosztu ponoszonego na wizyty specjalistyczne i hospitalizacje podsumowano w Tab. 29.

Tab. 29. Koszty wizyt specjalistycznych i hospitalizacji.

Typ	Kosz jednostkowy [PLN]	Częstość wizyt/cykl pacjenci bez progresji*	Częstość wizyt/cykl pacjenci po progresji*	Koszt na cykl pacjenci bez progresji [PLN]	Koszt na cykl pacjenci po progresji [PLN]
Wizyta specjalistyczna W11	40,00	0,79	1,07	31,60	42,83
Hospitalizacja w ramach grupy K58	3 247,00	0,10	0,66	316,58	2 133,55

* Wartości obliczone na podstawie danych przedstawionych w Tab. 28.

2.5.4.2 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania oszacowano na podstawie wnioskowanego projektu programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego, w ramach monitorowania pacjentom będą wykonywane następujące badania:

Badania wykonywane co 8-12 tygodni (lub 2-3 miesiące):

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny, aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (ALAT), bilirubiny w surowicy;
- elektrokardiogram (EKG);
- inne – w razie wskazań klinicznych;
- ocena białkomoczu;
- hormon tyreotropowy (TSH), tyreoglobulina, przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (aTg).

Badania wykonywane co 6 tygodni:

- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiedniego obszaru ciała (pierwsze badanie obrazowe wykonuje się po 12 tyg. leczenia, a kolejne co 6 miesięcy, o ile nie występują dodatkowe wskazania kliniczne);
- echokardiografia lub scyntygrafia serca.

Dodatkowo przy kwalifikacji przeprowadzany jest test ciążowy.

Koszt badań z pierwszej grupy, tj. głównie badania biochemiczne (badania wykonywane co 8-12 tygodni) oszacowano w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ. Listy dla odpowiednich badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Listy dla poszczególnych kategorii badań.

Kategoria	Lista
Morfologia krwi z rozmazem	W1
Oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy, białkomocz	W1
Ocena białkomoczu	W1
TSH/Tyreoglobulina, a TG	W1
Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami	W8
Test ciążowy (Gonadotropina kosmówkowa - podjednostka beta (B-HCG))	W2

Mając na uwadze, że EKG wchodzi w skład listy W8, a test ciążowy - listy W2 i występują również pozycje z listy W1, badaniom przypisano koszt świadczenia W13 – patrz Tab. 31.

Tab. 31. Koszt monitorowania (badania wykonywane co 2-3 miesiące).

Częstość badań	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]	Liczba wizyt w ciągu 52 tygodni	Liczba wizyt w ciągu 4 tygodni	Całkowity koszt (koszt na cykl [PLN])
Co 12 tygodni	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	129,00	5,00	0,38	49,62

Koszt badań obrazowych wyznaczono na podstawie Katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Kosztochłonnych, załącznik 1b do Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ. Koszt echokardiografii wyznaczono w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ. Echokardiografia znajduje się na liście W10, w związku z czym przypisano jej koszt świadczenia W17. Na potrzeby niniejszej analizy, założono, że 50% pacjentów ma wykonywaną tomografię oraz 50% pacjentów ma wykonywany rezonans magnetyczny. Podobne założenie przyjęto również w przypadku scyntygrafii oraz echokardiografii. Koszty na cykl przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, informacje przedstawione w załączniku 1j do zarządzenia nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., załączniku 1e do zarządzenia nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. oraz najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557,02 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w arkuszu „Costs” modelu ekonomicznego. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie koszty ponoszone na hospitalizacje pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane (przyjęto, że dane zdarzenie niepożądane zostanie wyleczone w trakcie hospitalizacji). Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP. Założono, że leczenie zmęczenia nie wymaga hospitalizacji, a leczone jest jedynie farmakologicznie za pomocą prednizonu, którego koszt oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 roku.

W Tab. 36 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tab. 36. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie [PLN]	Koszty uwzględniony w analizie [PLN]	
					Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Nadciśnienie	E86 nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	4,2	225,46	2257,12		2482,58
	E87 ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.					
	E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.					
Spadek wagi	K27a zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	5	270,40	2673,70		2944,10
Biegunka	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	5	270,40	2673,70		2944,10
Obniżony apetyt	K27a zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	5	270,40	2673,70		2944,10

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie [PLN]	Koszy uwzględniony w analizie [PLN]	
					Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Hipokalcemia	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	5	270,40	2673,70		2944,10
Hipokaliemia	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	5	270,40	2673,70		2944,10
Astenia	K27a zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	5	270,40	2673,70		2944,10
Zmęczenie	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjenci stosują terapię prednizonem.				18,01	24,50
Zespół dłoniowo-podeszwowy	J49 łagodne choroby dermatologiczne	2	108,16	1114,04		1222,20
Proteinuria	L86 badania w zakresie dróg moczowych	3	162,24	1671,06		1833,30

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

2.7.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Parametry obarczone największą niepewnością to:

- dyskontowanie;
- wartości użyteczności;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia: OS, PFS i TTD;
- wybór populacji;
- typ analizowanego modelu, tj. model uwzględniający odpowiedź i model nie uwzględniający odpowiedzi.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. Zestawienie parametrów testowanych w scenariuszowej analizie wrażliwości podsumowano w Tab. 37.

Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Użyteczności	Użyteczności na podstawie badania DECISION uwzględniające 4 stany zdrowia	Użyteczności z badania winietowego	W analizie podstawowej za autorami modelu przyjęto wartości użyteczności uwzględnione w dokumentach dla sorafenibu, złożonych do SMC. Badanie winietowe zawiera alternatywny zestaw wartości użyteczności, rozdział 2.4
C1	Alternatywne krzywe OS, PFS i TTD, uwzględnione w przypadku modelu parametrycznego ze współzmiennymi leczenia	OS: krzywa eksponentcyjna	OS: krzywa Weibulla	Krzywa Weibulla charakteryzowała się drugim najlepszym dopasowaniem po krzywej eksponentcyjnej, rozdział 2.3.3.2
C2		PFS: krzywa uogólniona gamma	PFS: krzywa log-normalna	Krzywa log-normalna charakteryzowała się drugim najlepszym dopasowaniem po krzywej uogólnionej gamma, rozdział 2.3.3.3
C3		TTD: krzywa eksponentcyjna	TTD: krzywa Weibulla	Krzywa Weibulla charakteryzowała się drugim najlepszym dopasowaniem po krzywej eksponentcyjnej, rozdział 2.3.3.4
D1	Testowanie alternatywnego modelu ekstrapolacji danych	OS: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej eksponentcyjnej	OS: Model częściowy KM z parametrycznym ogonem – krzywa eksponentcyjna	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej do niego krzywej, rozdział 2.3.3.2
D2		PFS: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej uogólnionej gamma	PFS: Model częściowy KM z parametrycznym ogonem – krzywa eksponentcyjna	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej krzywej, rozdział 2.3.3.3
D3		TTD: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej eksponentcyjnej	TTD: Model częściowy KM z parametrycznym ogonem – krzywa eksponentcyjna	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej krzywej, rozdział 2.3.3.4
E1	Testowanie alternatywnego modelu ekstrapolacji danych	OS: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej eksponentcyjnej	OS: Indywidualny model wykorzystujący krzywą eksponentcyjną	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej krzywej, rozdział 2.3.3.2
E2		PFS: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej uogólnionej gamma	PFS: Indywidualny model wykorzystujący krzywą uogólnioną gamma	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej krzywej, rozdział 2.3.3.3

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E3		TTD: Model parametryczny z zastosowaniem krzywej eksponentyjnej	TTD: Indywidualny model wykorzystujący krzywą eksponentyjną	Model nieparametryczny z wykorzystaniem najlepiej dopasowanej krzywej, rozdział 2.3.3.4
F	Inna data odcięcia	OS: 41 miesięcy PFS: 27 miesięcy TTD: 48 miesięcy	Wykorzystanie modelu częściowego z opcją ustawienia daty odcięcia danych Kaplana-Meiera dla OS, PFS i TTD na 20 miesięcy. Po tej dacie odcięcia dane są ekstrapolowane przy użyciu modelu parametrycznego ze współzmienną leczenia	Określenie wpływu daty odcięcia danych na wyniki ekstrapolacji, rozdział 2.3.3.2, 2.3.3.3, 2.3.3.4
G	Leczenie do progresji	Model uwzględnia czas leczenia lenwatynibem zgodny z czasem leczenia w badaniu SELECT. W polu wyboru należy zaznaczyć opcję czas leczenia lenwatynibem jako <i>Clinical trial duration</i> przy jednoczesnym zaznaczeniu w polu wyboru czasu rozpoczęcia terapii BSC na <i>End of primary therapy</i>	Założenie, w którym testowana jest sytuacja, że pacjenci są leczeni lenwatynibem do progresji. Należy pamiętać o ustawieniu pola wyboru w czasie leczenia lenwatynibem na <i>Until progression</i> i zaznaczeniu w polu wyboru rozpoczęcia terapii BSC opcji <i>On progression</i>	Określenie wpływu czasu trwania terapii na koszty, rozdział 2.3.3.4
H1	Odpowiedź na leczenie	Model uwzględnia istnienie stanu odpowiedzi na leczenie, który wiąże się z dodatkowym inkreментом QALY. Model uwzględniający odpowiedź oszacowaną na podstawie wyników porównania pośredniego metodą Buchera	Model zakładający brak uwzględnienia odpowiedzi na leczenie. Model z trzema stanami: stabilny, progresja, zgon	Określenie wpływu obecności stanu odpowiedzi na wartość współczynnika ICUR. Model bez uwzględnienia odpowiedzi nie różnicuje kosztów monitorowania leczenia przed progresją i po progresji, rozdział 2.2.1
H2			Przyjęcie założenia, że sorafenib ma taką samą odpowiedź na leczenie jak lenwatynib	Określenie wpływu obecności stanu odpowiedzi na wartość współczynnika ICUR, rozdział 2.2.1
I	Populacja	Populacja nieleczonych pacjentów VEGF	Populacja ITT z badania SELECT	Do badania SELEC włączano zarówno pacjentów naiwnych jak i pacjentów po wcześniejszym leczeniu anti-VEGF. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, populację docelową stanowią pacjenci naiwni na leczenie, rozdział 1.3
J	Metoda porównania pośredniego	MAIC/populacja nieleczonych anti-VEGF	Wykorzystanie wyników z porównania Buchera w populacji nieleczonych anti-VEGF	Metoda Buchera stanowi alternatywny sposób przeprowadzenia porównania pośredniego, rozdział 2.3.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
K	Horyzont czasowy	37 lat	3 lata na podstawie mediany obserwacji w badaniu SELEC	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania SELEC, rozdział 1.6

MAIC – metoda porównania pośredniego wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. *matching adjusted indirect comparison*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe. W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 155 514 PLN/QALY).

W Tab. 38 podsumowano parametry uwzględnione w PSA. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu i pokrywają się one z tym co jest sugerowane w literaturze, tj. żeby rozkład beta stosować do użyteczności [Briggs 2006].

Tab. 38. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Sorafenib vs lenwatynib HR: OS	██████████
Sorafenib vs lenwatynib HR: PFS	██████████
Sorafenib vs lenwatynib HR: odpowiedź	██████████
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne dawki lenwatynibu	██████████
Średnia dawka sorafenibu po redukcji dawki	██████████

Rozkład	Parametr
Zużycie zasobów: dla stanu wolnego od progresji i dla stanu progresji choroby	██████████
Koszt monitorowania leczenia (koszt wizyt u specjalisty i hospitalizacji)	██████████
Zdarzenia niepożądane	██████████
Użyteczności	████
Częstotliwości zdarzeń niepożądanych	████

OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania sorafenibowi skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu, tj. przyjęcia HR dla OS i PFS na poziomie 1 oraz uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych dla sorafenibu na takim samym poziomie jak dla lenwatynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY, tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 3,31.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w analizie efektywności klinicznej [AEK Lenvima] zidentyfikowano szereg prac dotyczących efektywności praktycznej, tj. 25 prac. W przypadku większości zidentyfikowanych prac, obserwacja trwała krócej niż mediana czasu obserwacji w badaniu SELECT, tj. krócej niż 38 miesięcy, co uniemożliwiło weryfikację poprawności przeprowadzanej ekstrapolacji. Zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne [Denaro 2019, Teo 2019], które charakteryzowały się obserwacją dłuższą niż czas badania (odpowiednio, 48 miesięcy i 44-51 miesięcy), jednakże nie przedstawiono w tych badaniach krzywych PFS i OS, co uniemożliwiło porównanie wyników ekstrapolacji z modelem, z tymi uzyskanymi w omawianych badaniach obserwacyjnych.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Leczenie lenwatynibem było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia sorafenibem. Wyniki przedstawione w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych pokrywają się z tymi uzyskanymi w ramach

niniejszej analizy, przy czym w jednej ze zidentyfikowanych analiz uzyskano niższą wartość QALY dla ramienia lenwatynibu względem wartości oszacowanej w ramach niniejszej analizy. Różnica w zakresie wyników QALY, wynika najprawdopodobniej z faktu, że w analizie Wilson 2017 wykorzystano dane z badania DECISION z datą odcięcia 15.11.2013, natomiast w modelu ocenianym w ramach niniejszej analizy zaimplementowano nowsze dane, tj. dane z datą odcięcia 31.08.2015 (nowsze dane uwzględniono również w drugiej ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, tj. Fleeman 2020).

W analizie Fleeman 2020, oceniano model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy. W modelu Grupy Oceniającej zaimplementowano model zawierający trzy stany (w ramach niniejszej analizy, w analizie podstawowej wykorzystano model składający się z czterech stanów zdrowia, tj. model uwzględniający odpowiedź na leczenie). Należy mieć na uwadze, że model zbudowany z trzech stanów zdrowia nie różnicuje kosztów w zakresie monitorowania między pacjentami przed progresją i po progresji, tj. zarówno przed i po progresji choroby przypisywany jest taki sam koszt monitorowania (natomiast na podstawie wyników badania Gianoukakis 2016, widać, że zużycie zasobów jest wyższe w przypadku pacjentów po progresji). Model z uwzględnieniem trzech stanów zdrowia testowano w ramach analizy wrażliwości. W analizowanym modelu uwzględniono uwagę Grupy Oceniającej, żeby w analizie podstawowej wykorzystać wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania DECISION, a nie wyników badania winietowego (jak to miało miejsce w modelu opisanym we Fleeman 2020).

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

[REDACTED]

3.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie lenwatynibem pozostaje droższe od leczenia sorafenibem, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,43 (scenariusz K, w którym testowano horyzont analizy równy 3 lata) do 1,83 (scenariusz A, w którym testowano brak dyskontowania kosztów i efektów).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących lenwatinib z sorafenibem źródłem danych w modelu jest porównanie pośrednie. Badania dla obu interwencji posiadają różnice w charakterystyce wejściowej. W badaniu SELECT włączano pacjentów, którzy uprzednio stosowali terapię anti-VEGF, podczas gdy w przypadku badania DECISION tacy pacjenci byli wykluczani z kohorty. Ponadto, populacja z badania SELECT może być populacją o gorszym rokowaniu niż populacja z badania DECISION. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w analizie podstawowej uwzględniono subpopulację z badania SELECT nieleczoną anti-VEGF. Wyniki uzyskane w populacji ITT z badania SELECT analizowano w scenariuszowej analizie wrażliwości. Ponadto w celu złagodzenia różnic występujących między uwzględnionymi badaniami, w analizie podstawowej wykorzystano dane z porównania MAIC. Porównanie metodą MAIC miało na celu skorygowanie różnic występujących w charakterystyce pacjentów z obu badań. W analizie wrażliwości testowano wyniki HR uzyskane z porównania metodą Buchera.
- W analizie wykorzystano dane nieopublikowane, dostarczone przez wnioskodawcę, tj. w analizie wykorzystano najnowsze dane z badania SELECT (data odcięcia 31 sierpnia 2015 r.), natomiast w aktualnie dostępnej publikacji, przedstawione są dane z datą odcięcia 15.11.2013. Dane z najnowszą datą odcięcia z badania SELECT, zostały również wykorzystane w jednej ze zidentyfikowanych analiz [Fleeman 2020] i są również publicznie dostępne w raporcie zamieszczonym na stronie NICE [NICE 2018]. Ponadto, wyniki z porównania MAIC zostały również dostarczone przez wnioskodawcę. Ze względu na specyfikę analizy, która wymaga dostępu do danych dla poszczególnych pacjentów, nie jest możliwe powtórzenie analizy przez analityków zewnętrznych.
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie podstawowej uwzględniono wyniki uzyskane w populacji pacjentów naiwnych na wcześniejsze leczenie anti-VEGF. W przypadku punktu końcowego dotyczącego odsetka obiektywnych odpowiedzi, dysponowano jedynie wynikami uzyskanymi w populacji ITT.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy – horyzont zbliżony do mediany obserwacji z badania SELECT.

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań, w których uwzględniono by wartości użyteczności dla stanów zdrowia opisanych w modelu. Również w badaniu SELECT (badanie stanowiące główne źródło danych dla lenwatynibu), nie oceniano jakości życia pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, za autorami modelu w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania DECISION oraz badania winietowego [Fordham 2015]. Oba powyżej wymienione badania, stanowiły również główne źródła wartości użyteczności w dwóch zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.
- W modelu uwzględniono dane dotyczące leczenia pacjentów w pierwszej i drugiej linii (w II linii leczenia uwzględniono leczenie BSC). Model nie uwzględnia skuteczności kolejnej linii leczenia po lenwatynibie i sorafenibie. Wynika to z faktu, że dane dotyczące wpływu kolejnych linii leczenia na OS są ograniczone. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia.
- Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej, które umożliwiłyby walidację ekstrapolacji krzywych w modelu.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania lenwatynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz sposób finansowania uwzględnionej technologii opcjonalnej (RDTL) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [lenwatynib, sorafenib], koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
- Nie dysponowano danymi, dotyczącymi kosztu stosowania sorafenibu w ramach RDTL. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że koszt sorafenibu stosowanego w ramach RDTL jest taki sam jak koszt sorafenibu przedstawiony w aktualnym Obwieszczeniu MZ. Jak wspomniano powyżej, koszty ponoszone na terapię sorafenibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Wynika to z faktu, że od kwietnia 2019 w komunikatach DGL nie jest raportowana liczba sprzedanych opakowań poszczególnych refundowanych preparatów, w związku z czym niemożliwe jest zaadresowanie w analizie potencjalnie zaproponowanego RSS dla preparatu Nexavar®.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Lenvima® (lenwatynib) w ramach programu lekowego. Wnioskowana jest refundacja preparatu w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C.73).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Leczenie lenwatynibem było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia sorafenibem. Wyniki przedstawione w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych pokrywają się z tymi uzyskanymi w ramach niniejszej analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie lenwatynibem jest droższe od leczenia sorafenibem, ale wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z rakiem tarczycy w szczególności opornym na terapię jodem radioaktywnym;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu tj. stabilna choroba bez odpowiedzi, odpowiedź na leczenie i progresja choroby;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 19.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Thyroid Neoplasms"[Mesh]	52234
#2	Thyroid Neoplasms[Text Word]	49507
#3	Neoplasm, Thyroid[Text Word]	0
#4	Neoplasm, Thyroid[Text Word] Schema: all	0
#5	Thyroid Neoplasm[Text Word]	661
#6	Neoplasms, Thyroid[Text Word]	71166
#7	Thyroid Carcinoma[Text Word]	20742
#8	Carcinoma, Thyroid[Text Word]	6
#9	Carcinomas, Thyroid[Text Word]	1
#10	Thyroid Carcinomas[Text Word]	4150
#11	Cancer of Thyroid[Text Word]	51
#12	Thyroid Cancers[Text Word]	3070
#13	Thyroid Cancer[Text Word]	25181
#14	Cancer, Thyroid[Text Word]	6
#15	Cancers, Thyroid[Text Word]	72654
#16	Cancer of the Thyroid[Text Word]	755
#17	Thyroid Adenoma[Text Word]	774

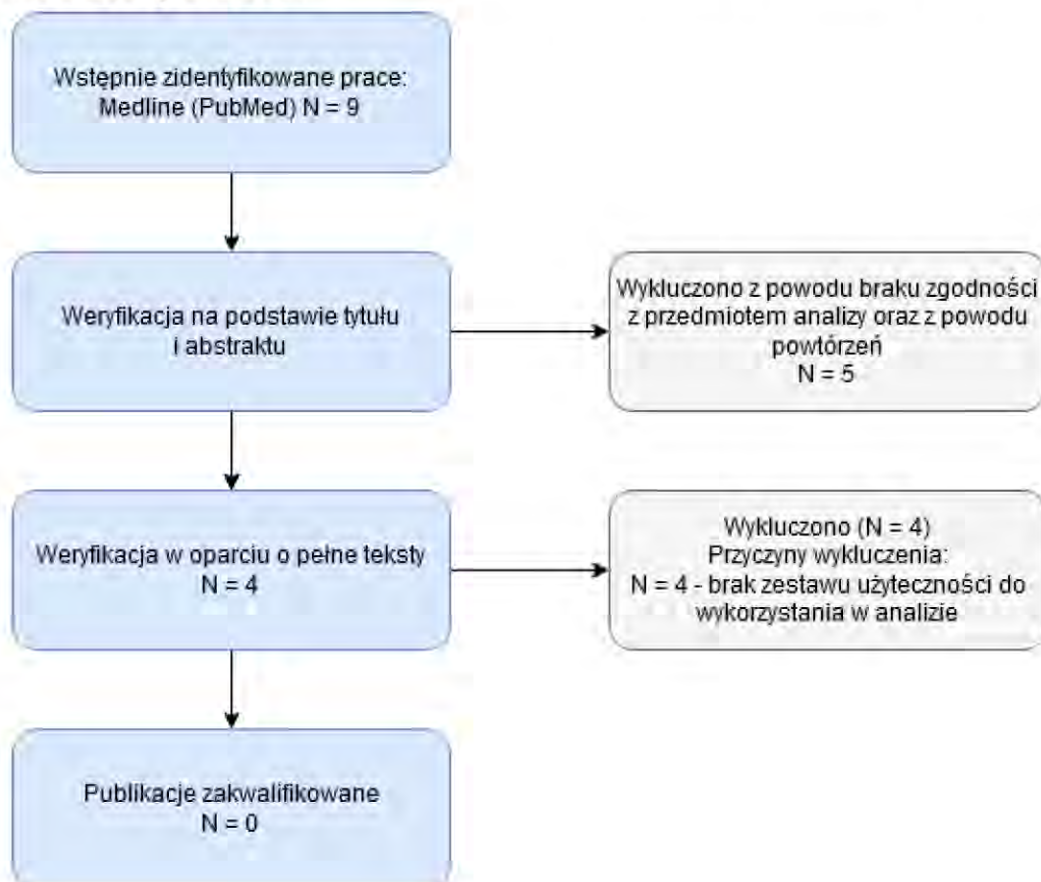
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	Adenoma, Thyroid[Text Word]	3
#19	Adenomas, Thyroid[Text Word]	11233
#20	Thyroid Adenomas[Text Word]	456
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	79771
#22	Euroqol[Text Word]	5518
#23	EQ-5D[Text Word]	7895
#24	#22 OR #23	10392
#25	#21 AND # 24	9

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 9 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy nie włączono żadnego badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 30.

Rys. 30. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 45. zestawiono prace wykluczone z przeglądu pod kątem wartości użyteczności.

Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Opis
Gallop 2015	Gallop K, Kerr C, Simmons S, McIver B, Cohen EE. A qualitative evaluation of the validity of published health utilities and generic health utility measures for capturing health-related quality of life (HRQL) impact of differentiated thyroid cancer (DTC) at different treatment phases. <i>Qual Life Res.</i> 2015 Feb;24(2):325-38.	Brak zestawu wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Lubitz 2017	Lubitz CC, De Gregorio L, Fingeret AL, Economopoulos KP, Termezawi D, Hassan M, Parangi S, Stephen AE, Halpern EF, Donelan K, Swan JS. Measurement and Variation in Estimation of Quality of Life Effects of Patients Undergoing Treatment for Papillary Thyroid Carcinoma. <i>Thyroid.</i> 2017 Feb;27(2):197-206.	Brak zestawu wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
McIntyre 2018	McIntyre C, Jacques T, Palazzo F, Farnell K, & Tolley N (2018). Quality of life in differentiated thyroid cancer. <i>International Journal of Surgery</i> , 50, 133-136.	Brak zestawu wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Ryu 2019	Ryu M, Hwang JI. Cancer site differences in the health-related quality of life of Korean cancer survivors: Results from a Population-based Survey. <i>Public Health Nurs.</i> 2019 Mar;36(2):144-154.	Brak zestawu wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (w publikacji podane są jedynie ogólne wartości dla pacjentów z rakiem tarczycy).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lenwatynibu w populacji pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 46, Tab. 47.

Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 18.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lenvatinib[Supplementary Concept]	261
#2	Lenvatinib[Text Word]	648
#3	Lenvima[Text Word]	15
#4	E 7080[Text Word]	3
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	649
#6	Economics[MeSH Terms]	597607
#7	Economic*[Text Word]	671232

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	cost*[Text Word]	575401
#9	#6 OR #7 OR #8	1239835
#10	#5 AND #9	17

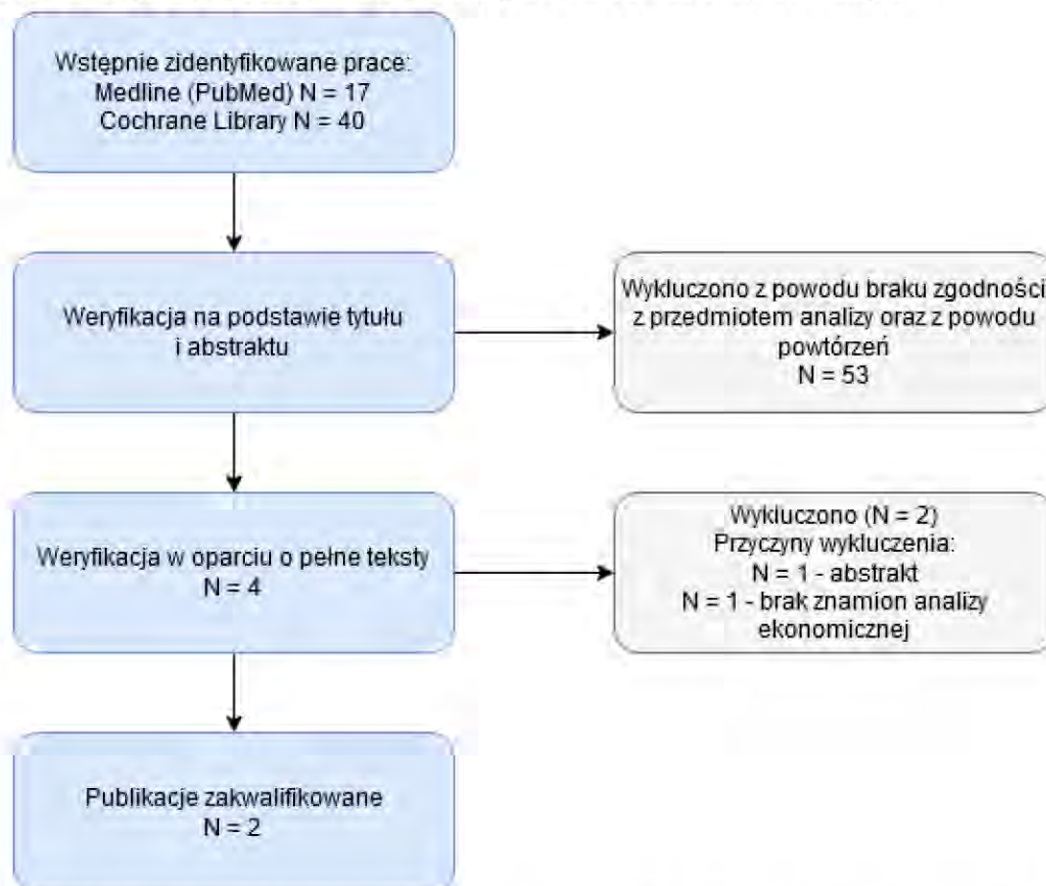
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lenvatinib	248
#2	Lenvima	7
#3	E 7080	211
#4	#1 OR #2 OR #3	459
#5	Economic*	30467
#6	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12144
#7	Cost*	78316
#8	#5 OR #6 OR #7	89558
#9	#4 AND #8	40

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 57 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Dwa odnalezione badania spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Rys. 31. Selekcja badań w ramach przeglądu opracowań ekonomicznych.



W Tab. 48. i Tab. 49. zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 48. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Fleeman 2020	Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, Dundar Y, Greenhalgh J, Hounsome J, Duarte R, Shenoy A. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2020 Jan;24(2):1-180.
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. <i>Thyroid.</i> 2017 Aug;27(8):1043-1052.

Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Opis
Huang 2016	Huang W, Chen L, Cao V, Sung H, Yokokura M, Ting J, Wilson L. Cost effectiveness of lenvatinib, sorafenib, and placebo in treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. 2016. Value in health. Conference: ISPOR 21st annual international meeting research. Washington, DC united states	Abstrakt konferencyjny.
Tremblay 2016	Tremblay G, Livings C, Crowe L, Kapetanakis V, Briggs A. Determination of the most appropriate method for extrapolating overall survival data from a placebo-controlled clinical trial of lenvatinib for progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Clinicoecon Outcomes Res. 2016 Jun 30;8:323-33.	Publikacja dotyczy dopasowania krzywych, nie przedstawiono w niej wyników z zakresu analizy ekonomicznej.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. W obu publikacjach leczenie lenwatinibem było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia sorafenibem. Oszacowana wartość współczynnika ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności, co oznacza, że lenwatinib jest terapią kosztowo efektywną.

W Tab. 50. omówiono szczegółowe wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 50. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Wilson 2017	Fleeman 2020
Wskazanie	Zróżnicowany rak tarczycy oporny na terapię jodem radioaktywnym	Zróżnicowany, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy oporny na terapię jodem radioaktywnym
Kraj	USA	Wielka Brytania
Porównanie	Lenwatinib vs sorafenib	Lenwatinib vs sorafenib
Perspektywa	Spoleczna	Perspektywa wspólna (w modelu uwzględniono jednak jedynie elementy finansowane przez płatnika publicznego)
Źródło danych klinicznych	Badanie SELECT, badanie DECISION, porównanie pośrednie	Badanie SELECT, badanie DECISION
Stany wyróżnione w modelu	Stabilny, progresja choroby, zgon	Stabilna choroba, odpowiedź na leczenie, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Fordham 2015	badanie DECISION + wyniki badania winietowego
Horyzont obserwacji	Dożywotni	33,35 lat

Parametr	Wilson 2017	Fleeman 2020
Długość cyklu	2 miesiące z korektą połowy cyklu	1 miesiąc (30,43 dni)
Wyniki (ICUR/ICER)	Różnica kosztów: 9 539 \$ Różnica QALY: 0,38 ICUR –25 275 \$/QALY Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY	Różnica kosztów: 24 342 £ Różnica QALY: 1,08 ICUR: 22 491 £ Próg opłacalności: 50 000 £/QALY

b.d. – brak danych; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Costs PL”.

Model zawiera arkusze podzielone na 4 główne grupy:

- Arkusze wprowadzające (kolor jasnoniebieski):
 - „Cover” – strona tytułowa;
 - „Conceptual Framework” – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu, opis jego struktury i kodowania komórek.
- Arkusze zawierające dane wejściowe (kolor jasnoniebieski):
 - „Model inputs” – arkusz służący do definiowania parametrów modelu, tj. populacji, waluty, horyzontu, metody ekstrapolacji danych, metody ekstrapolacji odpowiedzi, dopasowania krzywych:
 - w przypadku zmiany populacji należy ustawić dodatkowo najlepiej dopasowane krzywe dla danej populacji, nie zmieniają się one automatycznie po wyborze populacji;
 - w przypadku opcji czasu trwania leczenia lenwatynibem należy jednocześnie wybrać odpowiedni wariant w *when to start secondary therapy*; dla *clinical trial treatment duration* będzie to *end of primary therapy*, w przypadku *until progression* należy ustawić *on progression*;
 - model umożliwia wpisanie własnej dawki lenwatynibu;
 - w modelu występuje opcja dopłaty, ale nie jest wykorzystywana.
 - „HRs” – arkusz zbierający wyniki porównania lenwatynibu vs sorafenibu metodą MAIC i Buchera dla OS, PFS i ORR;
 - „Extrapolation” – arkusz, w którym przeprowadzono dopasowania PFS i OS do różnych krzywych;
 - „Adverse events” – arkusz zawierający dane kosztowe dla zdarzeń niepożądanych oraz podsumowujący częstotliwość występowania poszczególnych AEs i ich koszty;

- „Dosing and drug costs” – arkusz zbierający dane dotyczące wykorzystania substancji czynnych w I i II linii leczenia oraz podsumowujący dane z zakresu ich kosztów;
- „Medical costs” – arkusz podsumowujący dane z zakresu kosztów medycznych (tj. koszt monitorowania leczenia, wizyty specjalistycznych i hospitalizacji) oraz kosztów opieki terminalnej;
- „Utility” – arkusz służący oszacowaniu wartości użyteczności dla różnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- Arkusze wynikowe (kolor ciemnoszary):
 - „Outcomes and costs” – arkusz z surowymi wynikami;
 - „Results” – arkusz zawierający wyniki analizy podstawowej, wyliczający ICUR i cenę progową;
 - „PSA” – arkusz z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, przed uruchomieniem analizy należy nacisnąć przycisk „*click to update default value with current values*”;
 - „DSA” – arkusz z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości, przed uruchomieniem scenariuszowej analizy wrażliwości należy nacisnąć przycisk „*click to update default value with current values*”.
- Arkusze dodatkowe:
 - „Control” – arkusz zbierający dane dla analiz wrażliwości;
 - „Appendix Transition” – silnik, tj. arkusz, w którym zawarte są główne obliczenia dla wszystkich interwencji uwzględnionych w modelu;
 - „Appendix Clinical Trial Data” – arkusz, w którym zaimplementowano parametry niezbędne do wygenerowania poszczególnych krzywych parametrycznych;
 - „Appendix Model Fit” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu statystyk AIC i BIC uzyskane dla poszczególnych testowanych modeli parametrycznych;
 - „Lifetable data” – tabele z współczynnikami zgonu;
 - „Appendix cholesky” – arkusz pomocniczy używany w celu przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - „Appendix detailed costing” – arkusz pomocniczy z ceną i dawkowaniem substancji stosowanych w II linii leczenia;
 - „Currency” – arkusz pomocniczy dla makra zmieniającego formatowanie walutowe.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.	14
[Redacted]	18
[Redacted]	18
[Redacted]	19
[Redacted]	19
[Redacted]	20
[Redacted]	20
[Redacted]	22
[Redacted]	23
[Redacted]	24
[Redacted]	24
[Redacted]	25
[Redacted]	26
[Redacted]	27
[Redacted]	27
[Redacted]	28
[Redacted]	28
[Redacted]	30
[Redacted]	30
[Redacted]	31
[Redacted]	31
[Redacted]	32
[Redacted]	33
[Redacted]	34

[REDACTED]	34
[REDACTED]	68
[REDACTED]	68
[REDACTED]	69
[REDACTED]	69
Rys. 30. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	76
Rys. 31. Selekcja badań w ramach przeglądu opracowań ekonomicznych.	80

[REDACTED]	.. 50
[REDACTED] 51
[REDACTED] 51
Tab. 36. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	52
Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	54
Tab. 38. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	56
[REDACTED] 59
[REDACTED] 62
[REDACTED] 63
[REDACTED] 65
[REDACTED] 66
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 19.05.2020.	75
Tab. 45. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	77
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 18.05.2020.....	78
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 18.05.2020.....	79
Tab. 48. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	80
Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	81
Tab. 50. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	81
Tab. 51. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	83

Bibliografia

- AEK Lenvima** Lenwatynib (Lenvima®) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza efektywności klinicznej, Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT sorafenib 2020** Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc>, dostęp: 12.03.2020.
- APD Lenvima** Lenwatynib (Lenvima®) w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2020.
- ATC/DDD Index Briggs 2006** https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, dostęp: 12.05.2020.
- Briggs 2006** Briggs A., Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
- Brose 2014** Brose M, Nutting C, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;319-28.
- Brose 2016** Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Nutting C, Shong Y.K, 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.
- ChPL Lenvima®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenvima®, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>, dostęp: 12.05.2020.
- ChPL Nexavar®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar®, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar>, dostęp: 12.05.2020.
- Denaro 2019** Denaro N, Latina A, Cesario F, Bramardi F, Corrado L, Borretta G, Merlano MC. Lenvatinib Long-Term Responses in Refractory Thyroid Cancer: Our Mono-Institutional Real-Life Experience with the Multidisciplinary Approach and Review of Literature. *Oncology*. 2019;97(4):206-210.
- Fordham 2015** Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Preference Adherence* 2015;9:1561-72.
- Gianoukakis 2016** Gianoukakis AG, Flores NM, Pelletier CL, et al. Treatment patterns, health state, and health care resource utilization of patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Management and Research*. 2016; 8:67-76.
- Kantar Health 2014** Treatment Architecture: Western Europe Thyroid Cancer. Kantar Health, 2014.
- Koziński 2003** Koziński M, Junik R, Dębska-Kozińska K, Makarewicz R. Ocena jakości życia u chorych ze zróżnicowanymi rakami tarczycy. *Via Medica* 2003.
- Latimer 2013** NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>, dostęp: 12.05.2020.

Latimer 2014	NICE DSU Latimer N and Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switch. 2014. (Updated: July 2014).
Latimer 2016	Latimer NR, Henshall C, Siebert U, Bell H. TREATMENT SWITCHING: STATISTICAL AND DECISION-MAKING CHALLENGES AND APPROACHES. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2016 Jan;32(3):160-6.
Malec-Milewska 2015	Malec-Milewska M: Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym. <i>Postępy Nauk Med</i> . 2015; 28: 489-497.
NICE 2018	NICE (2018) Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: Technology appraisal guidance [TA535]. https://www.nice.org.uk/guidance/TA535 , dostęp: 16.06.2020.
Rak brodawkowaty 2018	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5792-211-2018-zlc , dostęp: 12.03.2020.
Rak oksyfilny 2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak oksyfilny (z komórek Hurthla) (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6007-74-2019-zlc , dostęp: 12.03.2020.
Rak pęcherzykowy 2019	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak pęcherzykowy tarczycy (ICD10: C37). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5974-60-2019-zlc , dostęp: 12.03.2020.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Schlumberger 2015	Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Feb 12;372(7):621-30.
SMC 2015	Sorafenib Assessment https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2324/sorafenib_nexavar_final_june_2015_for_website.pdf , dostęp: 12.03.2020.
Teo 2019	Teo YK, Ishak WZBW. Lenvatinib, in treating advanced malignant thyroid tumours, real life experience from University Malaya Medical Centre. <i>Annals of oncology</i> . 2019;30;vi133-vi134.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Woroń 2011	Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. <i>Medycyna po Dyplomie 2011(20)</i> ; 8(185): 52-61.