



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]		
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	12
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	15
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	23
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	23
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	24
3.3. HORYZONT CZASOWY	24
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	25
3.5. MODELOWANIE	27
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	33
3.7. OCENA KOSZTÓW	53
3.8. DYSKONTOWANIE	66
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	67
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	68
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	73
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	73
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	76
4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	82
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	82
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	83
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	83
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	83
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	90
7. DYSKUSJA	92
8. WNIOSKI KOŃCOWE	94
9. BIBLIOGRAFIA	96
10. SPIS TABEL	101
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	103
12. ANEKS	104
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	104
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	111

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
¹³¹ I	radioaktywny jod-131
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EXAM	Akronim badania dotyczącego zastosowania kabozantynibu względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Agencja do Spraw Żywności i Leków
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
L-T ₄	Lewotyroksyna
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Angielska agencja oceny technologii medycznej
MTC	ang. <i>Medullary Thyroid Carcinoma</i> ; Rak rdzeniasty tarczycy
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
RDI	ang. <i>Relative dose intensity</i> ; Względna intensywność dawki zastosowanych substancji czynnych
RET	ang. <i>Rearranged During Transfection</i> ; Onkogen kodujący receptorową kinazę tyrozynową
rhTSH	ang. <i>Recombinant Human Thyrotropin</i> ; Ludzka rekombinowana tyreotropina
TNM	ang. <i>Tumor, Nodules, Metastases</i> ; System klasyfikacji stopnia zaawansowania guza
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)” w warunkach polskich. Populację docelową do stosowania produktu Cometriq® stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem placebo w analizowanym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również subpopulację z mutacją *RET+*.

- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu Cometriq® w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)” w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne i droższe w odniesieniu do placebo (sama najlepsza opieka wspomagająca) niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej. [REDACTED]

- ❖ Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla zastosowania produktu Cometriq® w leczeniu pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, w horyzoncie czasu trwania życia, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji, wyniósł [REDACTED]

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji scenariuszy analizy wrażliwości.

- ❖ Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z modelowaniem przeprowadzonym z uwzględnieniem modeli parametrycznych przeżycia w miejsce indywidualnych danych pacjentów, z wykorzystaniem danych dotyczących wpływu kabozantynibu na przeżycie całkowite pochodzących z niedojrzałej analizy przeżycia (*interim*), brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich oraz ograniczone informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)“.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również subpopulację pacjentów z mutacją *RET* (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w monoterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie placebo (samej najlepszej opieki wspomagającej) wśród pacjentów z analizowanej populacji (**C**),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanego badania klinicznego EXAM [55]-[58] dotyczącego porównania kabozantynibu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy); uwzględniono następujące punkty końcowe badania klinicznego: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z innych powodów niż progresja lub zgon jeżeli wystąpił przed progresją, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub IV wg WHO, które istotnie częściej pojawiały się w jednej grupie (**O**),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*;) i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental cost-utility ratio*;) oraz cen zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (**O**).

Obecnie kabozantynib nie jest finansowany jest ze środków publicznych.

Firma [REDACTED] wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)“.

Założono, że produkt leczniczy Cometriq® w proponowanym programie lekowym „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)” będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (niespełnienie warunków, o których mowa w Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku w art. 15 ust. 2 i 3 [30]).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracowniczka opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji w zakresie od 50 do 60 lat [62], [63], a także stopień zaawansowania choroby mogą wskazywać również na nieistotność perspektywy społecznej (niski lub brak wpływu kosztu utraconej produktywności na wnioskowanie).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia progresji choroby, zgonu przed progresją lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta). Wpływ stosowania porównywanych interwencji na przeżycie całkowite (analiza *interim*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) pacjentów z analizowanej populacji został wykazany w ramach badania klinicznego EXAM [55]-[58].

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej uwzględniającej ww. efekty zdrowotne ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji. Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 80 lat (powyższą wartość przyjęto z uwagi na najniższy wiek pacjenta włączonego do badania EXAM – 20 lat [55]-[58]). Jest to okres w ramach którego co najmniej 99,9% pacjentów umrze.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.). W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie 1 miesiąca, z inkorporacją korekty połowy cyklu. Dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach w danym cyklu określono na podstawie wyników modeli parametrycznych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z wnioskowanej populacji włączonych do badania klinicznego EXAM (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.). Wybór modeli parametrycznych oparto o kryterium AIC (ang. *Akaike information criterion*) i wyniki walidacji zewnętrznej w zakresie oczekiwanej długości życia pacjentów niepoddawanych leczeniu kabozantynibem (por. rozdział 6.3.).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną: analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do

zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.). Przedstawiono również oszacowanie cen zbytu netto, przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych, progową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów niepewnych.

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy podstawowej wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy w miejsce stosowania placebo (samej najlepszej opieki wspomagającej) [REDACTED]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Cometriq® w miejsce placebo, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania produktu Cometriq® w miejsce placebo w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji wyniósł [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla zastosowania produktu Cometriq® w miejsce placebo w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji wyniósł [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji scenariuszy analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

OGRANICZENIA I WYNIKI PRZEGLĄDU OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z modelowaniem przeprowadzonym z uwzględnieniem modeli parametrycznych przeżycia w miejsce indywidualnych danych pacjentów, wykorzystaniem danych dotyczących wpływu kabozantynibu na przeżycie całkowite pochodzących z niedojrzałej analizy (*interim*), brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich oraz ograniczone informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)”.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy niniejszej analizy) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również subpopulację pacjentów z mutacją *RET (P)*,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w monoterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie placebo (samo najlepsze leczenie wspomagające) wśród pacjentów z analizowanej populacji **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanego badania klinicznego EXAM [55]-[58] dotyczącego porównania kabozantynibu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy); uwzględniono następujące punkty końcowe badania klinicznego: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z

innych powodów niż progresja lub zgon jeżeli wystąpił przed progresją, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub IV wg WHO, które istotnie częściej pojawiały się w jednej grupie (O).

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER; ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*;) i inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR; ang. *Incremental cost-utility ratio*;) oraz cen zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)”.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Produkt leczniczy Cometriq® w rozważanym wskazaniu nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Firma ██████████ wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)”.

Założono, że produkt leczniczy Cometriq® w programie lekowym „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)” będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku w art. 15 ust. 2. i 3. [30]).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [90].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)”.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie kabozantynibu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [52] oraz opisem proponowanego programu lekowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Dawka podstawowa w badaniu klinicznym EXAM [55]-[58], którego wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu, to 175 mg na dobę w przypadku L-jabłczanu kabozantynibu (masa całej soli) co przekłada się na 138 mg wolnej substancji czynnej (kabozantynibu).

W badaniu klinicznym wykorzystano inną postać tabletek niż są dostępne na rynku. W opinii Europejskiej Agencji Leków, EMA [57] różnica pomiędzy rzeczywistą dawką wyjściową badania klinicznego (138 mg) a dawką dostępną na rynku (140 mg) nie jest istotna. W związku z powyższym uznano, że uwzględnione w analizie dawkowanie jest również zgodne z warunkami referencyjnego badania klinicznego.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [52] oraz opisem proponowanego programu lekowego, dawkowanie kabozantynibu może zostać zredukowane z uwagi na toksyczność, zgodnie ze schematem: pierwsza redukcja dawki do 100 mg na dobę, druga redukcja dawki do 60 mg na dobę.

W opracowaniu uwzględniono oczekiwane zużycie kabozantynibu określone na podstawie: planowanego dawkowania (zgodnie z zarejestrowanym schematem podawania [52]), względnej intensywności dawki zastosowanych substancji czynnych (ang. *Relative dose intensity*; RDI; określonej wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania EXAM [55]-[58]) oraz ryzyko przerwania leczenia.

Względna intensywność dawki zastosowanych substancji czynnych (RDI) definiowana jest jako iloraz: całkowitego zużycia jednostek leku w horyzoncie obserwacji i długości jego podawania oraz planowanej dawki leku. RDI określa więc średnią względną wysokość rzeczywistej dawki zastosowanej u pacjenta (np. przy uwzględnieniu redukcji wynikającej z działań niepożądanych).

Planowana dawka początkowa kabozantynibu wynosi 140 mg na dobę [52], [69]-[72].

[REDACTED]

Względną intensywność dawki kabozantynibu (RDI) określona na podstawie wyników badania klinicznego EXAM [55] wyniosła 63,03% (95% CI: 44,18 – 81,88%); parametr 4. z Tabela 31. oraz zakładki „Parametry” modelu dołączonego do opracowania. Uwzględniona wartość RDI dotyczy wszystkich cykli leczenia i została obliczona na podstawie danych dotyczących wszystkich pacjentów z grupy badanej (leczonych kabozantynibem) badania EXAM [55].

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące przeżycia „na terapii kabozantynibem” wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej do grona schematów opcjonalnych (komparatorów) zakwalifikowano stosowanie placebo wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W chwili obecnej brak jest substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, finansowanych ze środków publicznych w Polsce. Jedyna substancja zarejestrowana w Polsce do stosowania w raku rdzeniastym tarczycy – wandetanib, nie jest finansowana ze środków publicznych i w związku z tym nie jest stosowana w analizowanej grupie pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach badania klinicznego EXAM schemat placebo zdefiniowano jako stosowanie substancji o takiej samej konsystencji i zapachu jak kabozantynib, ale nie mającej bezpośredniego wpływu na stan zdrowia pacjenta i podawanej choremu jako terapia w takiej samej częstotliwości jak wnioskowana technologia [55].

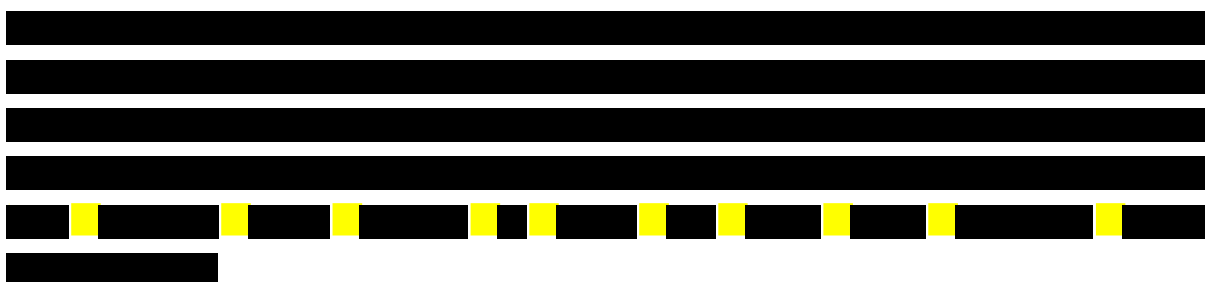
Protokół badania EXAM nie wykluczał możliwości zastosowania innych typów terapii wśród pacjentów w trakcie stosowania kabozantynibu lub placebo, w tym leków przeciwbólowych, przeciw bieguncce, przeciwwymiotnych i innych preparatów stosowanych w standardowym leczeniu. Nie zezwalano tylko na stosowanie opcjonalnych terapii antynowotworowych (chemioterapia/radioterapia) [55].

Zakres wykorzystania innych schematów terapeutycznych w trakcie leczenia kabozantynibem/placebo w ramach badania EXAM przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Schematy leczenia stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji [55].

Schemat leczenia	Kabozantynib (N=214)		Placebo (N=109)		Wszyscy (N=323)	
	n	%	n	%	n	%
Leki przeciwbiegunkowe	133	62,1%	43	39,4%	176	54,5%
Leki przeciwwymiotne	60	28,0%	17	15,6%	77	23,8%
Leki przeciwnadciśnieniowe	103	48,1%	27	24,8%	130	40,2%
Bisfosfoniany	27	12,6%	14	12,8%	41	12,7%
Suplementacja wapnia	111	51,9%	38	34,9%	149	46,1%
Opiaty w leczeniu przeciwbólowym	101	47,2%	40	36,7%	141	43,7%
Hormony tarczycy	198	92,5%	102	93,6%	300	92,9%
Witamina D i jej analogi	98	45,8%	40	36,7%	138	42,7%

Preparaty z powyższych grup leków są dość często stosowane wśród pacjentów z nowotworem (leki przeciwwymiotne, opiaty, bisfosfoniany), w szczególności u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (hormony tarczycy, suplementacja wapnia, witamina D i jej analogi, leki przeciwbiegunkowe), lub ich stosowanie może wynikać z leczenia niektórych działań niepożądanych raportowanych w badaniu. Zgodnie z raportowanymi działaniami niepożądanymi oraz dłuższą ekspozycją na kabozantynib, powyższe leki były przyjmowane przez większy odsetek pacjentów z grupy kabozantynibu w porównaniu z placebo [55].



[REDACTED]

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

Przy ocenie kosztu wykorzystano określone powyżej odsetki. Substancje z poszczególnych grup leków oraz ich dawkowanie określono na podstawie opinii ekspertów* (por. rozdział 3.7.).

Na podstawie przedstawionych informacji należy uznać, że w praktyce klinicznej schemat placebo odpowiadał będzie najlepszemu leczeniu wspomagającemu – w ramach niniejszej analizy ekonomicznej podjęto próbę przeprowadzenia porównania stosowania kabozantynibu z najlepszym leczeniem wspomagającym w odniesieniu do stosowania najlepszego leczenia wspomagającego, przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności klinicznej zastosowania kabozantynibu w miejsce placebo.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

[REDACTED]

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się w pełni z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Cometriq® [52].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się również z charakterystyką pacjentów włączonych do badania referencyjnego o akronimie EXAM [55]-[58]. Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania EXAM oraz kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawiono w poniższych tabelach [55]-[58].

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania EXAM [55]-[58].

Badanie EXAM	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci, z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka rdzeniastego tarczycy, który był nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (choroba mierzalna lub niemierzalna według kryteriów RECIST ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>), - radiograficznie potwierdzona progresja choroby według zmodyfikowanych kryteriów RECIST w badaniu przesiewowym, w porównaniu do wyniku uzyskanego w ciągu 14 poprzedzających miesięcy, - sprawność według klasyfikacji ECOG ≤ 2, - prawidłowe funkcjonowanie organów oraz szpiku kostnego wyrażone wartościami: całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$, poziom bilirubiny $\leq 1,5$ razy górna granica normy (nie stosuje się do osób z zespołem Gilberta), osoczowy poziom kreatyniny $\leq 1,5\ \text{mg/dl}$ oraz poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) $\leq 2,5$ razy górna granica normy, - chorzy, u których ustąpiły istotne klinicznie działania niepożądane będące wynikiem stosowania innych leków przed włączeniem do badania, - osoby aktywne seksualnie muszą zgodzić się na stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji w czasie trwania badania i 3 miesiące po jego zakończeniu, - brak rozpoznania innego nowotworu (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem, rak <i>in situ</i> macicy lub nowotwór zdiagnozowany w okresie ≥ 2 lat wcześniej) oraz brak dowodów złośliwości zmian (wyjątek stanowią: rak skóry niebędący czerniakiem oraz rak <i>in situ</i> macicy), - kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego, - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy, którzy otrzymali systemową terapię przeciwnowotworową w okresie 4 tygodni przed randomizacją (6 tygodni w przypadku leczenia z zastosowaniem nitrozomocznika i mitomycyny C), - przebyte naświetlanie $\geq 25\%$ szpiku kostnego, - przebyte leczenie innymi lekami będącymi w trakcie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem XL184 (kabozantynib), - wystąpienie przerzutów do mózgu lub ucisku na rdzeń kręgowy, wyjątek stanowi przebyte na ≥ 4 tygodnie przed randomizacją radioterapii oraz uzyskanie stabilizacji bez stosowania sterydów oraz leków przeciwdrgawkowych na ≥ 10 dni przed randomizacją, - występowanie w historii choroby krwawych wymiotów lub krwioplucia w objętości $> 2,5\ \text{ml}$ czerwonej krwi, - stosunek białka w moczu do kreatyniny ≥ 1, - występowanie poważnych chorób innych niż nowotwór (np. nadciśnienie pomimo prawidłowego leczenia), - niezagojone rany po wcześniejszych zabiegach chirurgicznych, - arytmia sercowa, - ciąża lub karmienie piersią, - aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego, - niezdolność do zrozumienia i przestrzegania protokołu badania i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania EXAM [55]-[58].

Parametr		Grupa badana (kabozantynib)
Odsetek pacjentów RET-pozytywnych, n/N (%)		101/219 (46,1)
Średni wiek (SD), w latach		54,4 (13,3)
Stan sprawności wg WHO, n/N (%)	0	123/219 (56,2)
	1	86/219 (39,3)
	2	9/219 (4,1)
Odsetek pacjentów z przerzutami do kości w momencie włączenia do badania, n/N (%)		112/219 (51,1)
Czas od diagnozy do randomizacji (lata)		Mediana 3,4 [zakres: 0,1; 33,7]
Stopień zaawansowania nowotworu wg AJCC, n/N (%)	III	0/219 (0)
	IVa	4/219 (1,8)
	IVb	2/219 (0,9)
	IVc	210/219 (95,9)
	nieznany	3/219 (1,4)
Czas od ostatniej udokumentowanej progresji do włączenia do badania		Potwierdzona progresja w momencie włączenia (progresja definiowana na podstawie oceny wyników badań radiologicznych: w momencie włączenia do badania klinicznego oraz w okresie nieprzekraczającym 14 miesięcy od włączenia do badania klinicznego)
Odsetek pacjentów z czasem od progresji >6 miesięcy, n/N (%)		0% zgodnie z kryteriami włączenia (badanie radiologiczne w momencie włączenia)
Początkowa suma najdłuższych średnic guza w ocenie niezależnej komisji radiologicznej, w cm		Mediana 10,6 [zakres: 1,1; 42,0]
Odsetek pacjentów stosujących inhibitory kinaz tyrozynowych przed włączeniem do badania, n/N (%)		44/219 (20,1), w tym wandetanib u 25/219 (11,4)
Odsetek pacjentów poddawanych tyreoidektomii przed włączeniem do badania, n/N (%)		201/219 (91,7)
Odsetek pacjentów poddawanych radioterapii przed włączeniem do badania, n/N (%)		110/219 (50,2)
Odsetek pacjentów nie poddawanych leczeniu systemowemu przed włączeniem do badania, n/N (%)		78/219 (35,6)

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku, zgodnie z charakterem pacjentów włączonych do badania EXAM, obejmuje: „leczenie pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy” [52].

Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia pacjentów z proponowanego programu lekowego zostały przedstawione 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Do referencyjnego badania klinicznego EXAM [55]-[58] włączono pacjentów wysoce zgodnych z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (por. tabel 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

W opracowaniu, w ramach analizy wrażliwości, uwzględniono również subpopulację badania EXAM – pacjentów z mutacją *RET*, u których spodziewany jest wyższy efekt terapeutyczny kabozantynibu (zgodnie z wynikami badania EXAM; dostępne modele przeżycia dla subpopulacji [61]). [REDACTED]

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [90].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, [REDACTED]

Wyniki badania o akronimie EXAM wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania kabozantynibu względem placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Obserwowano również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów raportujących obiektywną odpowiedź na leczenie oraz potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie, jak również zmniejszenie ryzyka progresji choroby w grupie leczonej kabozantynibem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo [41], [55]-[58].

Niedojrzała analiza (ang. *interim*) czasu przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, ale wskazywała na korzystny trend przeżycia wśród pacjentów stosujących kabozantynib (HR = 0,98; 95% CI: 0,63 – 1,52 [56]). Należy podkreślić, że ocena przeżycia całkowitego planowana jest w momencie zgonu 217 pacjentów uczestniczących w badaniu, wstępne wyniki dotyczą oceny przeżycia całkowitego przeprowadzonego po 96 z 217 (44%) planowanych zgonach pozwalających na wiarygodną ocenę statystyczną analizowanego punktu końcowego.

Przeprowadzona przez ekspertów z amerykańskiej agencji leków (FDA) analiza uwzględniająca dodatkowe 120 dni okresu obserwacji od analizy *interim* wskazywała na zwiększający się korzystny wpływ kabozantynibu na przeżycie całkowite z względnym hazardem wynoszącym 0,82 (95% CI: 0,60 – 1,14) [56] (dane z 15 czerwca 2012 roku).

Profil bezpieczeństwa kabozantynibu był akceptowalny. Do działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej kabozantynibem względem placebo należały m. in. biegunka, zespół dłoniowo-podeszwy, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, nadciśnienie oraz działania niepożądane ogółem w jakimkolwiek stopniu nasilenia, działania niepożądane wg klasyfikacji CTCAE ogółem w stopniu nasilenia 3 oraz 3-4, ciężkie działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu nasilenia [41].

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowe efekty zastosowania kabozantynibu w miejsce placebo – uwzględniono wpływ kabozantynibu zarówno na przeżycie wolne od progresji jak i przeżycie całkowite (w modelach przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego uwzględniono dychotomiczny czynnik predykcyjny określający stosowanie kabozantynibu).

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono efektywność eksperymentalną zastosowania porównywanych interwencji, określoną na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego EXAM [55]-[58]. Nie odnaleziono informacji świadczącej, że efektywność wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej jest inna niż eksperymentalna [41].

W opracowaniu uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z innych powodów niż progresja lub zgon jeżeli wystąpił przed progresją,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub IV wg WHO, które istotnie częściej pojawiały się w jednej z grup – kabozantynib lub placebo (ryzyko występowania określono na podstawie wyników badania EXAM; por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.2.).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia oraz przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Niemniej jednak w opracowaniu wykorzystano modele parametryczne przeżycia dostarczone przez Wnioskodawcę [61] (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5., 3.6.1.).

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji w zakresie od 50 do 60 lat [62], [63], a także stopień zaawansowania choroby mogą wskazywać również na nieistotność perspektywy społecznej (niski lub brak wpływu kosztu utraconej produktywności na wnioskowanie).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia progresji choroby, zgonu przed progresją lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta).

Wpływ stosowania porównywanych interwencji na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z analizowanej populacji został wykazany w ramach badania klinicznego EXAM [55]-[58]. Z wysokim prawdopodobieństwem różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami dotyczyć będą całego życia pacjenta z analizowanej populacji.

Na tej podstawie horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 80 lat (wyższą wartość przyjęto z uwagi na najniższy wiek pacjenta włączonego do badania EXAM – 20 lat [55]-[58]). Jest to okres w ramach którego co najmniej 99,9% pacjentów umrze.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy skrócenia horyzontu czasowego do 3 lat (maksymalna długość obserwacji pacjenta w badaniu EXAM [55]-[58]; około 36 miesięcy w ramach 120-dniowej aktualizacji analizy przeżycia całkowitego dokonanej przez FDA).

W modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania zmiany horyzontu czasowego analizy ekonomicznej można dokonać przy zmianie parametru 1. w arkuszu „Parametry” modelu dołączonego do opracowania.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania kabozantynibu oraz placebo (brak leczenia przyczynowego; samo najlepsze leczenie wspomagające) wśród pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i jakości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5.).

Co więcej uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne (wystąpienie działań niepożądanych w III lub IV stopniu, progresja choroby) potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne:

- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności,

ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] wykazano wyższą skuteczność wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej (placebo; brak leczenia przyczynowego, samo najlepsze leczenie wspomagające). W związku z powyższym, nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN [30], [32], [35], [36] (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowy punkt końcowy niniejszej analizy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania kabozantynibu z placebo przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród osób z analizowanej populacji przy uwzględnieniu wyników symulacji z probabilistycznej analizy wrażliwości (por. rozdział 12.2.2.), wykorzystano współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICER/ICUR niższą od progu [22].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA & VOI”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (10 000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badania klinicznego EXAM (ekstrapolacja niepełnych danych dotyczących przeżycia wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – zniwelowanie zjawiska odcinania w badaniu klinicznym; por. rozdział 3.4.),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,

- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie 1 miesiąca i inkorporacją korekty połowy cyklu.

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- częstotliwość przeprowadzania świadczeń diagnostycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- częstotliwość wydawania leku pacjentom z analizowanej populacji,
- uwzględnione modele przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego określone z wykorzystaniem dziennych interwałów (por. rozdział 3.6.1.) skutkiem czego dalsze zwiększanie długości cyklu (poza 1 miesiąc) może wiązać się ze zmniejszeniem precyzji oszacowań.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń),

- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

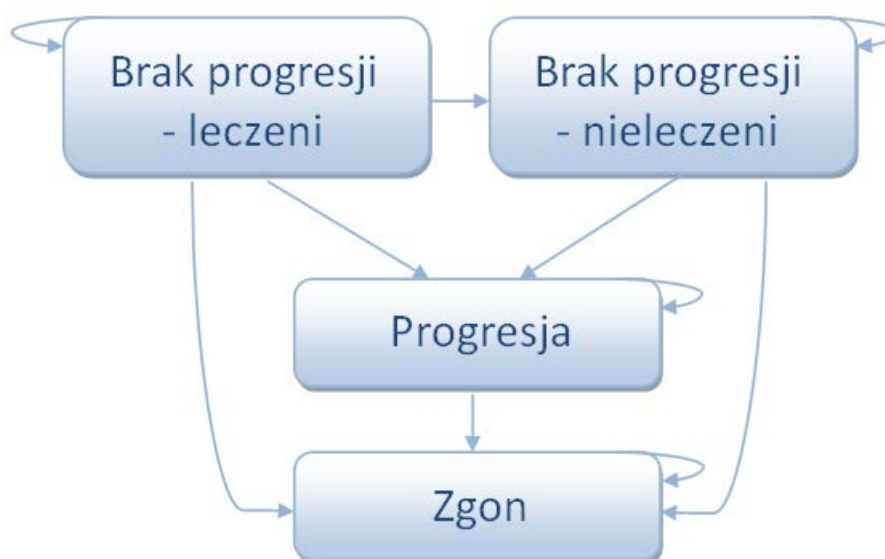
Przeprowadzono modelowanie opierające się na procesie Markowa składającym się z trzech głównych stanów: przeżycie wolne od progresji (PFS), progresja i zgon.

Uwzględniono wyniki zdrowotne populacji ITT w postaci krzywych przeżycia (dla przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego).

Mając na uwadze wykorzystanie wyników zdrowotnych wszystkich pacjentów z populacji ITT (leczonych jak i nieleczonych kabozantynibem w grupie badanej) do parametryzacji uwzględnionych rozkładów przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, w celu korelacji kosztów i efektów zdrowotnych w modelu uwzględniono dwa podstany stanu „Brak progresji” skupiających pacjentów leczonych oraz nieleczonych kabozantynibem (por. rysunek poniżej).

Część pacjentów z grupy kabozantynibu referencyjnego badania EXAM [55]-[58] zrezygnowało z leczenia przed progresją (przejście ze stanu "Brak progresji - leczeni" do stanu "Brak progresji - nieleczeni").

Schemat modelu z zaznaczonym wpływem porównywanych interwencji przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.

Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów i pozostałych komponentów schematu modelu decyzyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opis komponentów schematu modelu decyzyjnego.

Stan	Opis
Stan „Zgon”	Stan skupiający pacjentów zmarłych w horyzoncie obserwacji
Stan „Brak progresji-leczeni”	Stan skupiający pacjentów leczonych kabozantynibem, którzy nie doznali progresji lub zgonu
Stan „Brak progresji-nieleczeni”	Stan skupiający pacjentów, którzy nie doznali progresji, ale nie są leczeni (pacjenci z grupy placebo lub pacjenci, którzy przegrali leczenie kabozantynibem z powodów innych niż progresja lub zgon)
Stan „Progresja”	Stan skupiający pacjentów po progresji

Pacjenci z grupy badanej (kabozantynib) wprowadzani są do modelu Markowa poprzez stan "Brak progresji – leczeni", natomiast pacjenci z grupy kontrolnej (placebo) wprowadzani są do modelu poprzez stan "Brak progresji – nieleczeni".

W kolejnych cyklach możliwe jest przejście ze stanu „Brak progresji” do stanu „Progresja” oraz „Zgon” lub pozostanie w obecnym stanie. Ze stanu „Progresja” możliwe jest przejście do stanu „Zgon” lub pozostanie w obecnym stanie (nie założono możliwości poprawy stanu zdrowia i tym samym przejścia do stanu brak progresji). Stan „Zgon” jest stanem absorbującym, z którego nie ma możliwości przejścia do innego stanu.

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (za punkt początkowy przyjęto rozpoczęcie leczenia w każdej grupie wśród pacjentów z analizowanej populacji bez uwzględniania żadnych założeń związanych z historią leczenia).

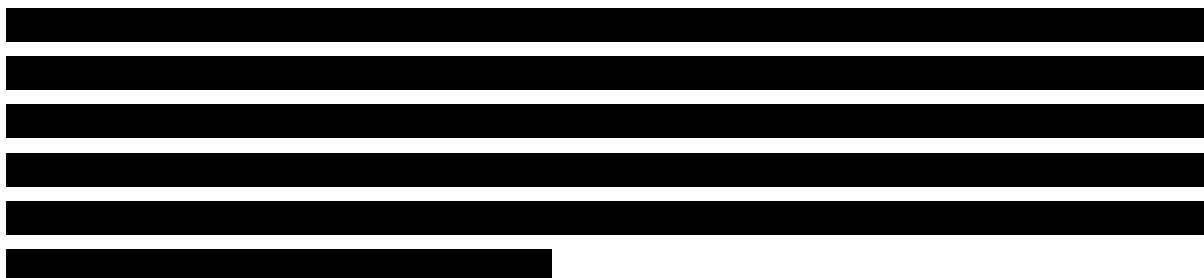
W celu określenia punktów końcowych analizy ekonomicznej, tj. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, zużycia poszczególnych zasobów medycznych (por. rozdział 3.7.), każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia okresu obserwacji; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie w punkcie początkowym (100% pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem jednej z porównywanych opcji). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie (por. informacje w rozdziale 2.4.).

Dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach w danym cyklu w ramach porównywanych grup określono na podstawie wyników modeli parametrycznych: przeżycia wolnego od progresji i przeżycia

całkowitego dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, włączonych do badania klinicznego EXAM (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1. oraz arkuszach „Modele PFS&OS AP” i „Modele PFS&OS RET+” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

Na podstawie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w każdym cyklu i cyklu poprzedzającym określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w danym cyklu.



Skumulowane ryzyko wspomnianych zdarzeń, tj. dyskontynuacji leczenia (por. parametry 5. z Tabela 31. i z arkusza „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania) opisano w rozdziale 2.2.3.

Uwzględniony model zakłada stały w czasie hazard zaprzestania leczenia, który może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej – zawiązać obserwowane zużycie leków, gdyż najwięcej pacjentów rezygnuje np. z powodu działań niepożądanych we wstępnej fazie leczenia.

Na uwagę zasługuje, że w modelowaniu nie założono korelacji pomiędzy skumulowanym ryzykiem zaprzestania leczenia z powodów innych niż progresja lub zgon przed progresją z obserwowanymi efektami zdrowotnymi (brak możliwości opracowania modeli przeżycia uwzględniających ten aspekt bez dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania EXAM) i na tej podstawie nie jest zalecane testowanie wyników analizy ekonomicznej przy skumulowanym ryzyku zaprzestania leczenia w grupach (parametry 5.) spoza zakresu wartości ustalonego na poziomie 95% przedziału ufności.

Koszt wszystkich uwzględnionych działań niepożądanych (por. rozdziały: 3.6.1.2., 3.7.3.) został przypisany pacjentom z porównywanych grup w punkcie początkowym obserwacji (nie było możliwe przeprowadzenie modelowania pozwalającego uwzględnić moment wystąpienia, a także możliwość wystąpienia kilku działań niepożądanych u jednego pacjenta na podstawie dostępnych danych – brak indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania klinicznego EXAM).

Szczegóły dotyczące wykorzystanych modeli przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, ryzyka wystąpienia uwzględnionych działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.6.1, szczegóły dotyczące ryzyka zaprzestania leczenia z powodów innych niż progresja lub zgon przedstawiono w rozdziale 2.2.3. niniejszego opracowania.

Każdemu stanowi przypisano koszt lub wysokość zużycia zasobu medycznego w cyklu (por. rozdział 3.7.) i jakość życia (por. rozdział 3.6.2.).

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby zużytych mg kabozantynibu, świadczeń medycznych) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrószycie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (progresja, działania niepożądane) na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.2.).

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA ZASTOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.6.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE I PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przegląd systematyczny medycznych baz danych [41] wykazał, że zastosowanie wnioskowanej technologii istotnie przedłuża życie wolne od progresji i może przedłużyć życie wśród dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W ramach niniejszego opracowania przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite wśród pacjentów z analizowanej populacji zostało określone na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy włączonych do badania klinicznego EXAM [55]-[58].

Uwzględnione w opracowaniu modele parametryczne dopasowano do danych pacjentów z populacji włączonej do badania EXAM w ramach analizy dokonanej *post hoc* (protokół badania nie uwzględniał dopasowania modeli parametrycznych przeżycia, tylko modele semiparametryczne – Cox'a oraz log-rank w ramach analizy wrażliwości), co zgodnie z klasyczną interpretacją statystyki może być związane

z błędem systematycznym, który z dużym prawdopodobieństwem w analizowanym przypadku zaniża efekty zdrowotne zastosowania kabozantynibu, szczególnie mając na uwadze niedojrzałe wyniki oceny przeżycia całkowitego.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono parametryczne modele przeżycia standardowo wykorzystywane w ramach opracowań ekonomicznych [24], [28]. Dopasowanie przeprowadzono z uwzględnieniem oprogramowania STATA i dostarczone przez Zamawiającego (autorzy niniejszego opracowania nie dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów z badania EXAM).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono modele parametryczne:

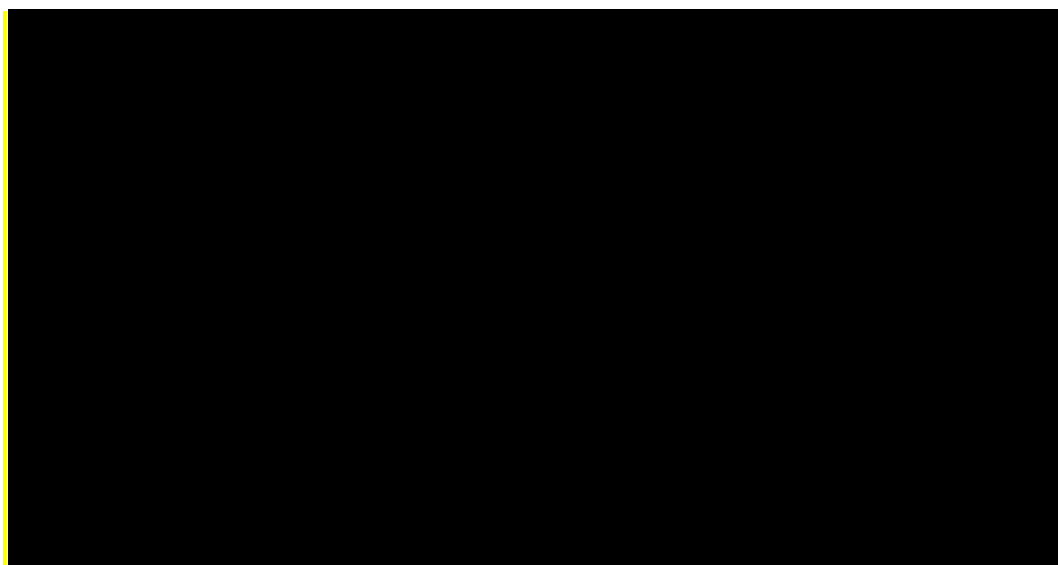
- wspólne dla obydwu grup, tj. uwzględniające binarną zmienną określającą zastosowanie kabozantynibu (zmienna=1) lub placebo (zmienna=0),
- tego samego typu dla przeżycia w grupie badanej i przeżycia w grupie kontrolnej w celu uniemożliwienia wystąpienia sytuacji, w której typ zastosowanego modelu wpływa na różnice pomiędzy grupami,
- najlepiej dopasowane do indywidualnych danych pacjentów oceniając z wykorzystaniem kryteriów AIC (ang. *Akaike information criterion*),
- najlepiej odzwierciedlające naturalny przebieg choroby zgodnie z wynikami walidacji zewnętrznej (por. rozdział 6.3.).

Na podstawie ww. kryteriów w ramach analizy podstawowej uwzględniono modele parametryczne uwzględniające rozkład log-logistyczny dla przeżycia całkowitego (najniższy AIC dla przeżycia całkowitego; zbliżona wartość 5-letniego przeżycia w grupie placebo z wynikami badania obserwacyjnego [96]: 22,2% vs. 20,8%; 95% CI: 7,3% - 34,2%) i rozkład log-normalny dla przeżycia wolnego od progresji (najniższy AIC).

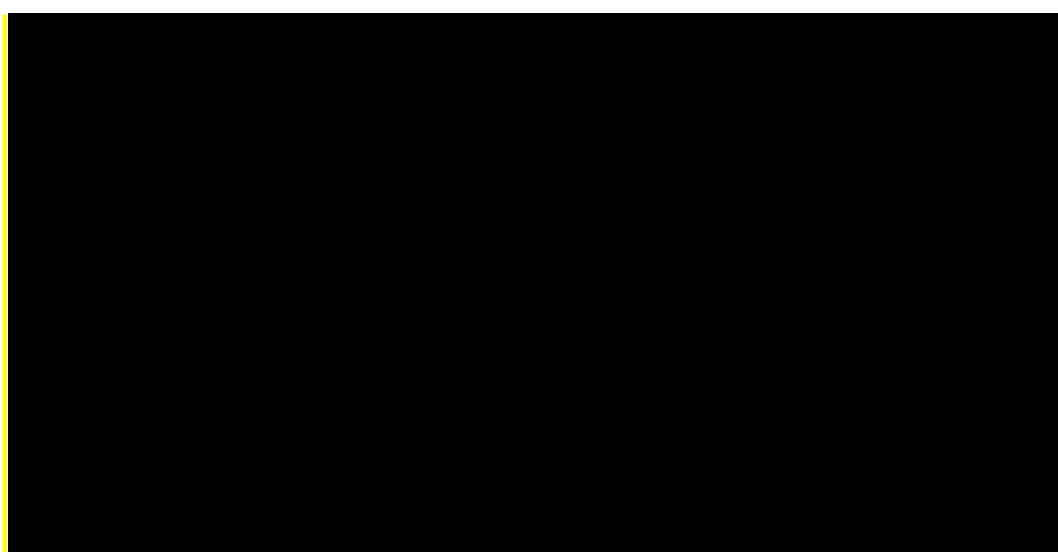
Pozostałe modele parametryczne z dostępnych (wykładniczy, Gompertz'a i Weibull'a) zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku przeżycia wolnego od progresji wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania EXAM nie uzyskano informacji na temat rozkładów wykładniczego i Gompertz'a.

Poprawność dopasowania uwzględnionych w analizie podstawowej modeli przedstawiono na wykresach poniżej (zestawiono informacje z krzywych Kaplan-Meier'a z krzywymi przeżycia uwzględniającymi estymatory punktowe dopasowanych modeli).



[Redacted text]



[Redacted text]

Powyżej przedstawiono krzywe Kaplan-Meier dla przeżycia wolnego od progresji uwzględniające zgon przed progresją jako zdarzenie. Model parametryczny pomija zgon przed progresją jako zdarzenia (założono odcięcie w momencie wystąpienia zgonu w celu możliwości określenia prawdopodobieństwa progresji do modelu Markowa) stąd nieznaczne rozbieżności z opublikowanymi krzywymi.

W ramach analizy wrażliwości testowano wszystkie pozostałe typy rozkładów oraz uwzględniono skrajne scenariusze ekstrapolacji: optymistyczny (generujący najniższą wartość ICUR i uwzględniający

model Weibull'a dla przeżycia wolnego od progresji i model log-normalny dla przeżycia całkowitego) i pesymistyczny (generujący najwyższą wartość ICUR i uwzględniający model log-logistyczny dla przeżycia wolnego od progresji i model Gompertz'a dla przeżycia całkowitego). Wspomniane scenariusze odzwierciedlają scenariusze optymistyczny i pesymistyczny ekstrapolacji wyników uwzględnionego badania [1]. Dodatkowo, testowano tendencję modeli przeżycia – centralna w ramach analizy podstawowej oraz dolna i górna granica predykcji (dolna i górna granica obustronnego przedziału ufności rozkładu wielokierunkowego normalnego) w ramach analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono dekompozycję Cholesky'ego w celu skorelowania wartości poszczególnych parametrów dopasowanych modeli (uwzględniono kowariancje pomiędzy poszczególnymi parametrami dopasowanych modeli; nie zakładano niezależności dla zmienności poszczególnych parametrów każdego z modeli przeżycia).

W ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych wykazano [41], że podczas leczenia kabozantynibem pacjenci z mutacją *RET* uzyskiwali istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby niż chorzy z negatywnym statusem mutacji *RET*. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również subpopulację pacjentów z badania EXAM [55]-[58] – pacjentów, u których potwierdzono obecność mutacji protoonkogenu *RET*. Subpopulacji *RET+* nie uwzględniono w ramach analizy podstawowej, ponieważ obecność ww. mutacji nie stanowi kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Na podstawie kryterium AIC uwzględniono modele parametryczne uwzględniające rozkład Weibull'a dla przeżycia całkowitego i rozkład log-normalny dla przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów *RET+*. Model przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wraz z wartościami AIC zamieszczono w arkuszu „Modele PFS&OS *RET+*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Szczegóły dotyczące uwzględnionych modeli przeżycia, a także wartości parametrów AIC zamieszczono w arkuszach „Modele PFS&OS AP” (wszyscy pacjenci z badania EXAM) i „Modele PFS&OS *RET+*” (subpopulacja *RET*-dodatnich pacjentów z badania EXAM) modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

3.6.1.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5., w ramach niniejszej analizy uwzględniono ryzyko zaprzestania leczenia z powodów innych niż progresja i zgon (por. parametry 5. z Tabela 31. i z arkusza „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania) oraz ryzyko wystąpienia

poszczególnych działań niepożądanych w III lub IV stopniu, które istotnie częściej pojawiały się w jednej z porównywanych grup.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono profil bezpieczeństwa raportowany w badaniu EXAM [55]-[58].

Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono poszczególne działania niepożądane w stopniu przynajmniej III, występujące istotnie częściej w jednej z grup [41], [55], [56].

Tabela 8. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w stopniu przynajmniej III w grupie badanej i kontrolnej [41], [55], [56].

Działanie niepożądane (stopień \geq III)	Kabozantynib	Placebo	RR/Peto OR [95% CI]
Biegunka	15,9%	1,8%	8,66 [2,39; 32,37]
Zespół ręka-stopa	12,6%	0,0%	Peto OR=5,17 [2,25; 11,87]
Zmniejszenie masy ciała	4,7%	0,0%	Peto OR=4,72 [1,25; 17,85]
Zmęczenie	9,3%	2,8%	3,40 [1,12; 10,60]
Nadciśnienie	8,4%	0,9%	9,17 [1,61; 53,72]
Duszności	2,3%	10,1%	0,23 [0,09; 0,62]
Oslabienie	4,2%	0,0%	Peto OR=4,70 [1,16; 19,05]
Hipokalcemia	5,1%	0,0%	Peto OR=4,75 [1,33; 16,90]
Zmniejszenie liczby płytek krwi [^]	0,0%	2,8%	Peto OR=0,05 [0,005; 0,56]

[^] w stopniu III-IV

Szczegóły dotyczące uwzględnionych wartości ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie kontrolnej i badanej przedstawiono w Tabeli 31. i w arkuszu „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania (parametry od 9. do 21.).

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE Ireland, www.ncpe.ie), Irlandia, *Pharmaceutical Benefits Advisory*

Committee (PBAC), Australia, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Anglia, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia, www.gencat.cat, Katalonia, www.sukl.eu, Czechy, www.pharmac.health.nz, Nowa Zelandia oraz inne zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy. Z uwagi na ograniczoną liczbę wyników dla powyższego wskazania, przeszukanie przeprowadzono dla szerszego wskazania: rak tarczycy.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta poddanego terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjenta, u którego w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy referencyjnego badania klinicznego EXAM [55]-[58] (progresja choroby definiowana według zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST 1.0 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.0*; por. rozdział 2.5.).

Dodatkowo przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji o wpływie działań niepożądanych (działania niepożądane w stopniu III lub IV, występujące istotnie częściej w jednej z analizowanych grup, tj. biegunka, zespół ręka-stopa, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie/osłabienie, nadciśnienie, duszności, hipokalcemia, zmniejszenie liczby płytek krwi) na jakość życia pacjenta z rakiem tarczycy.

Na uwagę zasługuje, że w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym badań klinicznych [41] odnaleziono informacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów poddawanych terapii kabozantynibem lub placebo w okresie przeżycia wolnego od progresji (kwestionariusz MDASI-THY, ang. *MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Cancer Module*). Kwestionariusz MDASI-THY uwzględnia najpoważniejsze i najczęstsze objawy związane z rakiem tarczycy i jego terapią. Powyższy instrument składa się z dwóch części. Część pierwsza zawiera 13 głównych objawów typowych dla innych modułów MDASI oraz sześć dodatkowych objawów związanych z rakiem tarczycy. Referencyjnym okresem dla każdego z pytań były ostatnie 24 godziny. Wartość wyniku oznacza stopień ciężkości objawów (0 – brak objawów, 10 – tak źle jak to tylko możliwe). Część druga składa się z 6 pytań służących do oceny stopnia wpływu wszystkich objawów na zakłócenie życia pacjenta (w ciągu ostatnich 24 godzin; wartość od 0 – brak wpływu do 10 – całkowity wpływ na życie). Do głównych 13 objawów zaliczono: apetyt, nieszczęście, ospałość, suchość w ustach, zmęczenie, nudności, zdrętwienie, ból, kłopoty z pamięcią, uczucie smutku, sen,

duszność, wymioty. Sześć dodatkowych objawów związanych z rakiem tarczycy to: chrypka, uczucie gorąca, uczucie zimna, przyspieszone bicie serca, trudności w połykaniu oraz biegunka.

Kwestionariusz uzupełniany był na początku badania, zaraz po randomizacji oraz w punktach czasowych odpowiadających ocenie radiograficznej guza (co 12 tygodni).

Wyniki badania wskazują, że stan funkcjonalny pacjentów (jako miara jakości życia) w obu badanych grupach (placebo oraz kabozantynib) pogarszał się z czasem [55], [57].

Wykazano brak istotnej różnicy w elementach dotyczących funkcjonalności pacjentów instrumentu MDASI-THY (miara jakości życia) w grupie otrzymującej kabozantynib w porównaniu z placebo w tygodniu 12. i tym samym brak różnic w jakości życia pomiędzy ww. grupami.

W tygodniu 24. średnie wartości były podobne (w grupie kabozantynibu) lub niższe (w grupie placebo) niż wartości w tygodniu 12., jednak należy dodać, że grupa placebo liczyła w 24. tygodniu jedynie 31 pacjentów.

Należy również zaznaczyć, że jakość życia oceniana była od okresu po randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby (ocena w 12. i 24. tygodniu), skutkiem czego nie była możliwa ocena czy zastosowanie kabozantynibu wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów z analizowanej populacji poprzez zmniejszenie ryzyka progresji [57], [58].

Opierając się na wynikach badania EXAM, eksperci z EMA wskazali, że ze względu na niską liczbę pacjentów z grupy placebo w 24. tygodniu badania (wyniki elementów oceny wpływu schorzenia na funkcjonowanie pacjentów wskazywały na przewagę kabozantynibu po 24. tygodniach) należy uznać, że kabozantynib nie zakłóca dodatkowo stopnia funkcjonowania pacjentów z analizowanej populacji poza naturalny przebieg schorzenia [57]. Przedstawione informacje należy traktować jako brak różnic w jakości życia pomiędzy pacjentami przyjmującymi kabozantynib i placebo.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem tarczycy oraz wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu zdarzeń klinicznych (progresja, działania niepożądane) na jakość życia pacjentów (przeszukano pod kątem: informacji dotyczących wpływu zastosowania kabozantynibu na jakość życia, informacji dotyczących wpływu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem kabozantynibu na jakość życia, możliwości korelacji innych punktów końcowych badań klinicznych z oceną jakości życia),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne: opublikowane i dostarczone od Zamawiającego) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji

metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

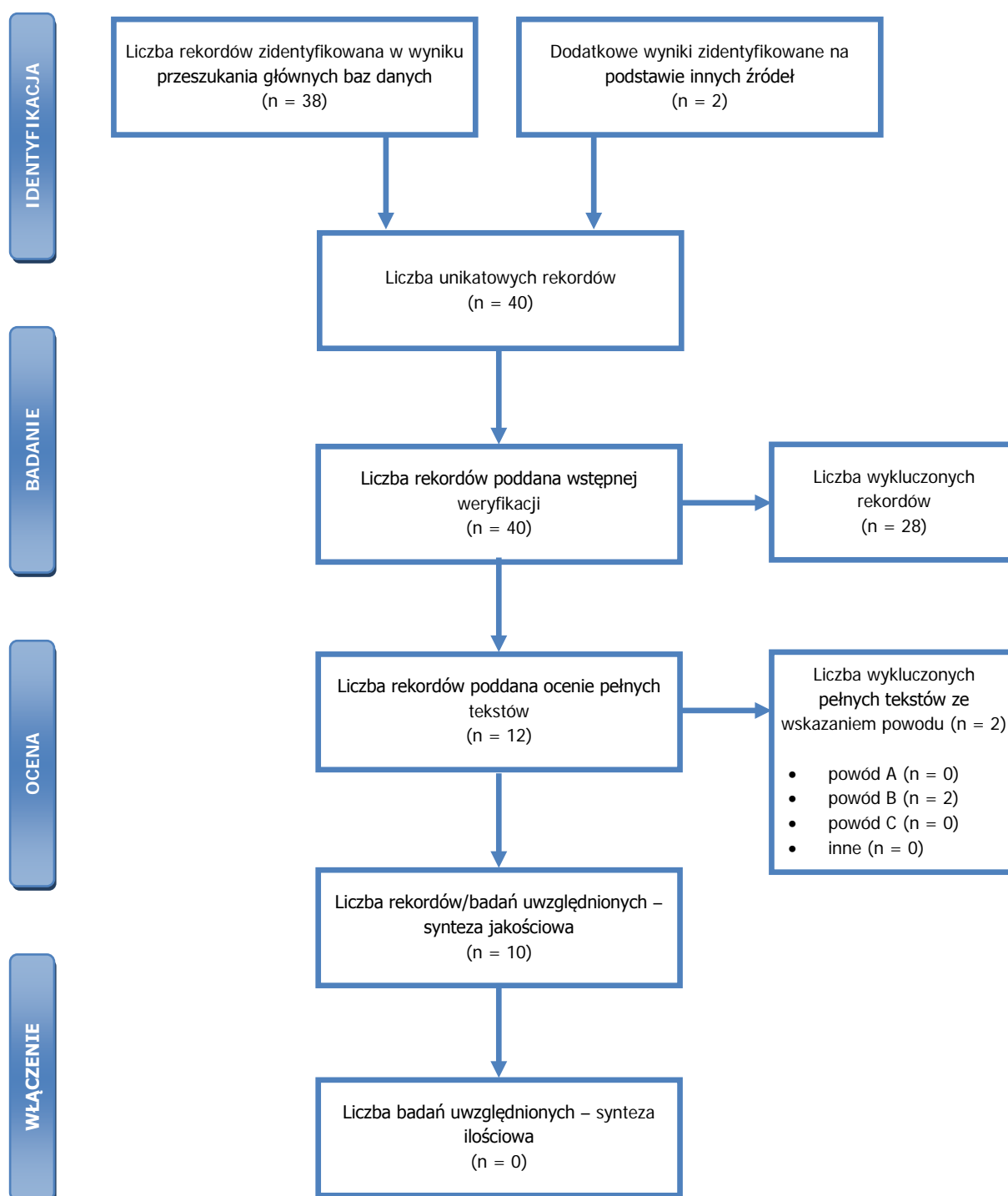
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 05.05.2015).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	Populacja <i>thyroid AND (cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms)</i>	65 812	72 449
#2	Interwencja <i>(cabozantinib) OR (cabozantinib malate OR cabozantinib s-malate OR cabozantinib s malate) OR (Cometriq) OR (XL184 OR XL 184 OR XL-184) OR (XL184 cpd OR XL 184 cpd) OR (BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351)</i>	191	1 195
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol</i>	306 633	380 837

Kwerendy		Wynik	
	<i>OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>		
#4	#3 AND (#1 OR #2)	792	1 639
#5	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	78 588	4 503
#6	#4 AND #5	35	4
Suma rekordów		35 + 4 = 39	
Liczba unikatowych rekordów:		35 + 3 = 38	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments i Economic Evaluations</i>) dla poszczególnych składowych zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla wyrażenia „tarczyca”		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		35 + 3 + 2 + 0 = 40	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		35 + 3 + 2 + 0 = 40	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		8 + 2 + 2 + 0 = 12	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	2 + 0 + 0 + 0 = 2	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	2	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 + 2 + 2 + 0 = 10	

\$ Also search as free text (ang.); * Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** Tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 40 unikatowych rekordów, z czego 38 w ramach przeszukania bazy PubMed i EMBASE. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 12 badań, z czego 10 zostało włączonych do niniejszego przeglądu.

Jedno badanie odrzucono na etapie pełnych tekstów ze względu na niemożność konwersji punktów końcowych do wag użyteczności. W badaniu [98] jakość życia mierzono w skali VAS oraz SF-36, jednak wyniki SF-36 przedstawiono wyłącznie dla 4 domen uniemożliwiając tym samym wiarygodną konwersję do wag użyteczności zgodnie z algorytmem przedstawionym np. w [68].

W badaniu [102] przedstawiono jedynie jakościowy opis jakości życia pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, natomiast nie podano oceny ilościowej wag użyteczności. W związku z powyższym, wyników badania nie można było wykorzystać w niniejszej analizie.

Wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu były badaniami pierwotnymi, jedno badanie dotyczyło brodawkowego raka tarczycy [64], dwa raka tarczycy ogółem [76], [104], a pozostałe uwzględniały pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (w tym jedno uwzględniające pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na radiojod [103]). Nie odnaleziono żadnych badań na temat jakości życia pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy.

Opis badań włączonych do niniejszego przeglądu

W badaniu [64] uwzględniono 60 pacjentów z Grecji spełniających następujące kryteria: rak brodawkowy tarczycy w badaniu histologicznym, całkowita albo prawie całkowita tyreoidektomia minimum 2-6 miesięcy wcześniej, brak złośliwego typu nowotworu, brak wcześniejszego podania radioaktywnego jodu-131 (^{131}I), brak ciężkich chorób współistniejących dotyczących ogólnego stanu zdrowia, tj. niewydolność serca, schyłkowa niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, itp.

Pacjenci poddani zostali terapii radiojodem-131; dawkowanie uzależniono od stanu TNM. Badanie składało się z dwóch faz. Pierwszego dnia hospitalizacji przed podaniem radiojodu-131, wszyscy pacjenci poddani zostali badaniom fizycznym i testom laboratoryjnym. Następnie zostali poproszeni o uzupełnienie kwestionariusza oceny jakości życia SF-36. W drugiej fazie, 6 miesięcy po zabiegu, pacjenci ponownie odpowiadali na pytania z kwestionariusza (telefonicznie).

Celem badania była ocena jakości życia w zależności od wieku, płci oraz zaawansowania choroby (stan TNM, dawka radiojodu-131, poziom Tg) oraz ocena różnic w jakości życia pacjentów z rakiem tarczycy przed i po podaniu radiojodu-131.

Na podstawie danych z bazy HERC (ang. *Health Economics Research Centre database of mapping studies*) zidentyfikowano 5 doniesień pozwalających przekształcić wyniki kwestionariusza SF-36 na wagi użyteczności (w postaci indeksów EQ-5D) umożliwiające kalkulację lat życia skorygowanych o jakość. Wśród odnalezionych źródeł dwa opracowano z uwzględnieniem dużej liczby respondentów: 33 248 [66] i 6 350 [68]. Na uwagę zasługuje, że algorytm mapowania przedstawiony w badaniu [68] został dodatkowo walidowany przy uwzględnieniu skumulowanych odpowiedzi respondentów, nie tylko przy uwzględnieniu indywidualnych odpowiedzi respondentów jak w przypadku pozostałych źródeł. Dodatkowo tylko w badaniu [68] podano informacje na temat zakresu zmienności parametrów dopasowanych algorytmów, co pozwala uwzględnić niepewność mapowania przy estymacji przedziałowej jej wyniku. W związku z powyższym w celu przekształcenia wyników badania w postaci średniej wartości SF-36 przed i po zabiegu na wagi użyteczności, wykorzystano metodę konwersji przedstawioną w [68]. Waga użyteczności przed i po zabiegu wyniosła odpowiednio 0,7234 (95% CI: 0,4056 – 0,9463) i 0,8333 (95% CI: 0,5993 – 0,9739).

W badaniu [65] oceniono jakość życia pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy w populacji azjatyckiej.

Populację badaną stanowili pacjenci z dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy (rak brodawkowaty lub pęcherzykowy). Drogą mailową otrzymali oni do uzupełnienia kwestionariusz SF-36. Spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, 90% przeszło interwencję chirurgiczną, z czego 84% wymagało terapii radiojodem.

Na podstawie średniej wartości poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 obliczono wagę użyteczności, zgodnie z metodą konwersji przedstawioną w [68]. Waga użyteczności wśród pacjentów z populacji analizowanej w badaniu [65] (dobrze zróżnicowany rak tarczycy) wyniosła 0,7826 (95% CI: 0,4524 – 0,9772).

W badaniu [66] oceniono zależność pomiędzy dolegliwościami fizycznymi, jakością życia, niepokojem i depresją wśród pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy z krótkotrwałą niedoczynnością tarczycy. Pacjenci byli hospitalizowani w celu podania radiojodu. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz SF-36.

Na podstawie średniej wartości poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 obliczono wagę użyteczności, zgodnie z metodą konwersji przedstawioną w [68]. Waga użyteczności wśród pacjentów włączonych do badania [66] (zróżnicowany rak tarczycy, niedoczynność tarczycy) wyniosła 0,7082 (95% CI: 0,3761 – 0,9445).

Celem badania [75] była ocena optymalnego zakresu tyreoidektomii u pacjentów z niskim ryzykiem zróżnicowanego raka tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*; DTC). Porównano całkowitą

tyreoidektomię z lobektomią tarczycy. Model uwzględniał prawdopodobieństwo komplikacji po tyreoidektomii, ryzyko nawrotu zróżnicowanego raka tarczycy oraz ryzyko zgonu z powodu zróżnicowanego raka tarczycy. W celu określenia wagi użyteczności uwzględnionych stanów (komplikacje po tyreoidektomii, nawrót DTC, zgon z powodu DTC) przeprowadzono badanie kwestionariuszowe. Wykorzystano koncepcję użyteczności jako ilościowej miary preferencji decydenta w zakresie uwzględnionych stanów (bezpośrednia metoda VAS, ang. *visual analogue scale*). Uczestnicy badania zostali poproszeni o przyporządkowanie numerycznej wartości do każdego stanu (od 0% dla zgonu, odpowiada wadze użyteczności 0 do 100% dla idealnego stanu zdrowia, odpowiada wadze użyteczności 1). W wyniku przeprowadzonego badania otrzymano wagi użyteczności przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wagi użyteczności na podstawie badania [75].

Stan zdrowia	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Komplikacje po tyreoidektomii:	-	-	-
Jednostronny nawracający uraz nerwu krtaniowego	0,627	0,10	0,95
Obustronny nawracający uraz nerwu krtaniowego	0,205	0,02	0,60
Niedoczynność przytarczyc	0,778	0,20	0,98
Nawrót zróżnicowanego raka tarczycy	0,54	0,03	0,60
Zgon	0	0	0

W badaniu [67] oceniono wpływ długotrwałej nadczynności tarczycy na jakość życia oraz oceniono zmianę jakości życia w przypadku przywrócenie prawidłowego funkcjonowania tarczycy. Uwzględniono pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, poddanych terapii podtrzymującej tyroksyną, u których przeprowadzono całkowitą tyreoidektomię oraz ablację radiojodem. Pacjentów podzielono na dwie grupy – do pierwszej włączono pacjentów poddanych terapii tyroksyną, natomiast do drugiej pacjentów z przywróconą prawidłową funkcją tarczycy (eutyreoza). Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz SF-36. W miejsce domen: zdrowie psychiczne, żywotność, zdrowie ogólne wykorzystano dokładniejsze kwestionariusze: *Hospital Anxiety and Depression scale* (HADS) oraz *Multidimensional Fatigue Index* (MFI-20). Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na brak istotnych różnic w wyjściowej jakości życia pomiędzy grupą uwzględniającą pacjentów z niskim TSH oraz grupą eutyreozy. Po 6 miesiącach, wartości wszystkich parametrów jakości życia dla grupy z niskim TSH były porównywalne z wartościami wyjściowymi. W grupie eutyreozy zaobserwowano istotną poprawę w motywacji (kwestionariusz MFI-20). W kwestionariuszu SF-36 zaobserwowano niższą wartość dla ograniczenia ról z powodu problemów fizycznych, co świadczy o gorszej jakości życia ($p=0,05$). Wartość wszystkich innych parametrów po 6 miesiącach była porównywalna z wartościami wyjściowymi.

W badaniu [76] oceniono wpływ krótkotrwałej niedoczynności tarczycy na jakość życia pacjentów. W badaniu uwzględniono pacjentów z rakiem tarczycy: poddanych terapii podtrzymującej $L-T_4$, po $rhTSH$

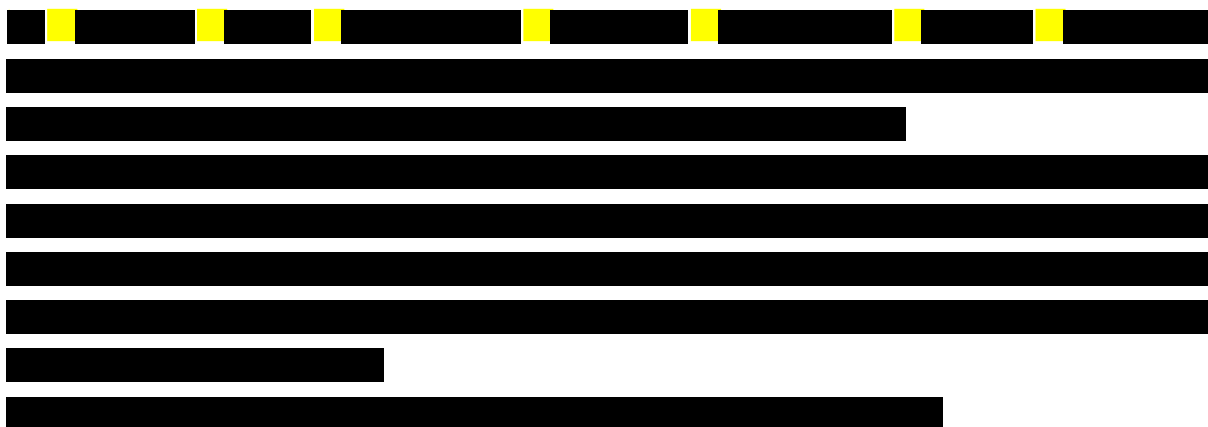
oraz podczas $L-T_4$ w dniu wykonania badania obrazowego całego ciała lub po wycofaniu hormonów tarczycy w dniu wykonania badania obrazowego całego ciała. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz SF-36 oraz skalę Billewicza. Na podstawie średniej wartości poszczególnych domen SF-36 obliczono wagę użyteczności, zgodnie z metodą konwersji przedstawioną w [68]. Waga użyteczności wyniosła: 0,5427 (95% CI: 0,4920 – 0,5929) w przypadku pacjentów poddanych terapii $L-T_4$, 0,5450 (95% CI: 0,4945 – 0,5950) w przypadku pacjentów rhTSH, 0,4613 (95% CI: 0,4179 – 0,5050) w przypadku pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

W publikacji [104] przedstawiono wyniki badania oceniającego jakość życia pacjentów z wybranymi nowotworami (nerki, pęcherza, trzustki, górnego odcinka przewodu pokarmowego, jamy ustnej i gardła, macicy, tarczycy, czerniak, przewlekła białaczka, chłoniak nieziarniczy, szpiczak mnogi) oraz osób bez nowotworu. Wykorzystano kwestionariusz SF-36 oraz VRAND-6D. Wyniki SF-36 przedstawiono w postaci wartości komponentu fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) i psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*). Konwersji wartości powyższych komponentów do wag użyteczności dokonano z uwzględnieniem algorytmu opisanego w [105]. Waga użyteczności pacjentów z rakiem tarczycy (ogółem) wyniosła 0,71.

W badaniu [103] uwzględniono pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na terapię radiojodem. W ocenie jakości życia uwzględniono następujące stany zdrowia: choroba stabilna, odpowiedź na leczenie, progresja, choroba stabilna + biegunka stopnia 3, choroba stabilna + zmęczenie w stopniu 3, choroba stabilna + syndrom ręka stopa w stopniu 3, choroba stabilna + łysienie w stopniu 3. Do oceny jakości życia wykorzystano skalę VAS oraz technikę TTO (ang. *time trade off*). Średnia wartość wag użyteczności (TTO) wśród analizowanej populacji wyniosła od 0,86 (95% CI: 0,83-0,89) dla odpowiedzi na leczenie, przez 0,80 (0,77-0,84) dla choroby stabilnej, do 0,50 (0,45-0,56) dla progresji. Wykazano wysoki wpływ wystąpienia działań niepożądanych na jakość życia pacjentów; waga użyteczności dla choroby stabilnej + łysienie wyniosła 0,75 (95% CI: 0,71-0,79), dla choroby stabilnej + zmęczenie - 0,72 (95% CI: 0,67-0,77), dla choroby stabilnej + syndrom ręka stopa - 0,52 (95% CI: 0,46-0,58), dla choroby stabilnej + biegunka - 0,42 (95% CI: 0,36-0,48).

W badaniu [77] oceniono jakość życia pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy leczonych przewlekłe lewotyroksyną lub w trakcie wycofania lewotyroksyny w celu wykonania badania obrazowego całego ciała z radiojodem. Populację badaną stanowiły wyłącznie kobiety. Jakość życia mierzona była między innymi za pomocą kwestionariusza SF-36. Pacjentki przyjmowały lewotyroksynę codziennie do momentu zgłoszenia się do szpitala na pierwszą wizytę, po której lek został wycofany. Po 4-7 dniach ocenę powtarzano (druga wizyta; średnio 5,4 dnia po wycofaniu lewotyroksyny). Trzecia wizyta miała miejsce dzień przed badaniem obrazowym całego ciała (średnio 30,3 dni po

wycofaniu lewotyroksyny). Wyniki badania wskazują, że jedyne różnice obserwowane podczas drugiej wizyty, pomiędzy grupą badaną a kontrolną (kobiety z prawidłowo funkcjonującą tarczycą), wystąpiły w domenie ogólnego stanu zdrowia. Podczas pierwszej wizyty różnice zaobserwowano w obszarze zdrowia psychicznego, funkcji społecznych oraz ogólnego stanu zdrowia. Podczas trzeciej wizyty różnice w jakości życia zaobserwowano już we wszystkich domenach.



Do badania [69] włączono pacjentów dorosłych z nowozdiagnozowanym zróżnicowanym brodawkowatym lub pęcherzykowym rakiem tarczycy, po całkowitej lub prawie całkowitej tyreoidektomii w okresie 2 tygodni przed badaniem. Wszyscy pacjenci byli w stanie T2 lub T4 z drobną inwazją na kapsułkach tarczycy, N0-N1 oraz M0 lub T0-T1, N1 oraz M0.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od funkcji hormonalnej tarczycy: niedoczynność tarczycy oraz eutyreoza (prawidłowa funkcja tarczycy). Pacjenci z eutyreozą otrzymali rhTSH (L-tyroksyna przez 4-6 tygodni, następnie rhTSH) w celu przygotowania do terapii radiojodem. Wśród pacjentów z niedoczynnością tarczycy, terapia hormonalna została wstrzymana przed terapią radiojodem.

Jakość życia oceniona za pomocą kwestionariusza SF-36 w momencie randomizacji, 2 tygodnie później, bezpośrednio przed ablacją radiojodem oraz miesiąc po ablacji. Na podstawie średniej wartości poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 obliczono wagę użyteczności, zgodnie z metodą konwersji przedstawioną w [68] (por tabela poniżej).

Tabela 11. Wagi użyteczności na podstawie badania [69].

Grupa	Punkt czasowy	Wartość średnia (SE)	95% LCI	95% UCI
Eutyreoza (n=33)	Wartość początkowa	0,734 (0,036)	0,660	0,802
	Wartość po 4 tygodniach od ablacji	0,802 (0,038)	0,723	0,871
Niedoczynność tarczycy (n=30)	Wartość początkowa	0,693 (0,039)	0,613	0,767
	Wartość po 4 tygodniach od ablacji	0,625 (0,036)	0,552	0,694

SE – błąd standardowy (and. *standard error*)

W badaniu [97] oceniono wpływ ćwiczeń fizycznych na jakość życia pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy: osoby z nadczynnością tarczycy (wyszczególnione dwie podgrupy: osoby wytrenowane oraz nietrenujące) oraz osoby z eutyreozą (prawidłowa funkcja tarczycy). Do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wykorzystano kwestionariusz SF-36. Oceny jakości życia dokonywali sami pacjenci pod nadzorem endokrynologa, podczas wizyt u specjalisty. W celu przekształcenia wyników w postaci średniej wartości SF-36 na początku badania (wartość bazowa) na wagi użyteczności, wykorzystano metodę konwersji przedstawioną w [68]. Waga użyteczności u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz u pacjentów z eutyreozą wyniosła odpowiednio: 0,5785 oraz 0,8341.

W badaniu [70] przeszukano literaturę medyczną w celu identyfikacji badań i przeglądów (uwzględniono okres 1980-2002 r.) dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności, kosztowej-efektywności rhTSH stosowanego jako środek diagnostyczny u pacjentów z rakiem tarczycy po tyreoidektomii, otrzymujących hormonalną terapię podtrzymującą, u których występuje ryzyko nawrotu choroby. W publikacji [70] przedstawiono podsumowanie zmian jakości życia mierzonej za pomocą SF-36 na podstawie badania [71]. Dodatkowo, wyniki SF-36 zostały przekonwertowane do wag użyteczności określonych kwestionariuszem SF-6D za pomocą metody opisanej w [72]. Wartości wag użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wagi użyteczności na podstawie badania [70].

Ocena	Punkt czasowy	Wartość średnia (SE)	95% LCI	95% UCI
Pierwsza ocena	Przed leczeniem	0,801 (0,011)	0,780	0,821
	rhTSH	0,795 (0,011)	0,773	0,816
	Zaprzestanie terapii hormonalnej tarczycy	0,652 (0,013)	0,626	0,678
Druga ocena	Przed leczeniem	0,802 (0,010)	0,782	0,822
	rhTSH	0,797 (0,011)	0,776	0,817
	Zaprzestanie terapii hormonalnej tarczycy	0,666 (0,013)	0,640	0,691
Średnia*	Przed leczeniem	0,802 (0,015)	0,772	0,829
	rhTSH	0,796 (0,015)	0,765	0,825
	Zaprzestanie terapii hormonalnej tarczycy	0,659 (0,019)	0,622	0,694

SE – błąd standardowy (and. *standard error*); * wartość obliczona przez autorów niniejszego opracowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [99] oceniono jakość życia pacjentek przerzutowym rakiem piersi. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Jakość życia określono dla różnych stanów przerzutowego raka piersi oraz z uwzględnieniem niektórych działań niepożądanych. Uzyskane wagi użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wagi użyteczności wśród pacjentów z przerzutowym rakiem piersi [99].

Parametr	Wartość średnia
Choroba stabilna, brak działań niepożądanych	0,715
Odpowiedź na leczenie	+0,075
Progresja choroby	-0,272
Gorączka neutropeniczna	-0,150
Biegunka i wymioty	-0,103
Zespół ręka-stopa	-0,116
Zapalenie jamy ustnej	-0,151
Zmęczenie	-0,115
Utrata włosów	-0,114

W publikacji [100] przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla stosowania wapnia i witaminy D u pacjentów po tyroidektomii. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie otrzymano na podstawie systematycznego przeglądu literatury i wyniosły one: 0,95 (95% CI: 0,86 – 1) dla pacjentów z biochemiczną hipokalcemią oraz 0,778 (95% CI: 0,7 – 0,86) dla pacjentów z symptomatyczną hipokalcemią.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

Wagę użyteczności dla pacjenta leczonego w stanie brak progresji obliczono jako sumę iloczynów prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego w cyklu i wagi użyteczności charakterystycznej dla danej działania niepożądanego (por. tabela poniżej).

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Podsumowując przedstawione dotychczas informacje należy uznać, że nie odnaleziono w pełni wiarygodnych informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Opublikowane informacje wskazują, że średnia waga użyteczności pacjentów z rakiem trzustki o etiologii innej niż MTC mieści się najprawdopodobniej w zakresie od 0,5 do 0,8 (najczęściej pojawiające się wartości dotyczą zakresu od 0,7 do 0,8).

Wpływ progresji na jakość życia został uwzględniony wyłącznie na podstawie opinii:

[Redacted text]

Wpływ kabozantynibu na jakość życia pacjentów przed progresją został określony w ramach:

- badania klinicznego EXAM (kwestionariusz MDASI-THY wskazywał na porównywalną jakość życia pomiędzy grupami do 12. tygodnia i przewagę kabozantynibu w 24. tygodniu badania wśród pacjentów przed progresją) [57],

[Redacted text]

Pomimo braku w pełni wiarygodnych dowodów na wpływ progresji oraz stosowania kabozantynibu na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, w ramach niniejszego opracowania zostały one uwzględnione. W ramach analizy podstawowej uwzględniono metodologię jak we wstępnym modelu uzyskanym od Zamawiającego [61][†]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnie wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z Polski.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji znajdujących się w poszczególnych, uwzględnionych w analizie stanach, w ramach wariantu analizy

[Redacted text]

wrażliwości przedstawiono również wnioskowanie na podstawie lat życia w miejsce lat życia skorygowanych o jakość.

W tabeli poniżej przedstawiono wagi jakości życia dla poszczególnych stanów uwzględnione w ramach analizy podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 17. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.

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

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości dla populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej.

Potwierdzeniem wagi użyteczności w stanie brak progresji, określonej na podstawie badania [70] (0,796 w przypadku placebo) są wartości uzyskane w innych badaniach: 0,7234 (waga użyteczności u pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy przed terapią radiojodem-131) [64], 0,7826 (waga użyteczności u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy) [65] oraz 0,7082 (waga użyteczności u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i niedoczynnością tarczycy) [66].

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Cometriq® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do placebo (braku leczenia przyczynowego; samej najlepszej opieki wspomagającej, bez dodatku kabozantynibu).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) oraz perspektywy

wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury (por. rozdziały: 2.5., 3.5., 3.6. i 6.2.).

Dane kosztowe zebrano w okresie od kwietnia 2014 roku do maja 2015 roku (z datą odcięcia 05 maja 2015 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego [REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[51], [73], [79] (maj 2015 r.).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2015 roku [37].

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

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 2 ośrodków klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 2 ośrodków klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „Wykaz leków”, „Wykaz świadczeń”, „Badanie kwestionariuszowe” i „Koszt pkt”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu lub w leczeniu progresji,

- finansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka rdzeniastego tarczycy,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (procedury radioterapii, hospitalizacje wg JGP, w ramach programów lekowych i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych) oraz
- finansowanie świadczeń związanych z opieką paliatywną i hospicyjną.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka rdzeniastego tarczycy oraz leków składających się na najlepsze leczenie wspomagające.

Oceny wysokości ceny jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu (punkt w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej, AOS w zakresie: onkologia, osobodzień świadczeń hospicjum stacjonarnego, osobodzień świadczeń hospicjum domowego i porada w poradni medycyny paliatywnej) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2014[§] roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2014 roku (por. arkusz „Koszt pkt” w modelu dołączonym do opracowania).

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

[§] wrywkowo sprawdzono wycenę świadczeń dla uwzględnionych świadczeniodawców w 2015 r. - nie wykazano zmian w wysokości kosztu 1 pkt pomiędzy rokiem 2014 a 2015

Tabela 18. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: onkologia)	10,22 PLN**
Świadczenia w hospicjum stacjonarnym (osobodzień)	215,89 PLN***
Porada w poradni medycyny paliatywnej	35,34 PLN***
Świadczenia w hospicjum domowym (osobodzień)	42,34 PLN***

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii; wykorzystano wartość określoną jako średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii, określony z uwzględnieniem trzech kontrahentów z każdego oddziału NFZ o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w 2014 roku **; *** wykorzystano wartość określoną jako średni ważony liczbą kontraktów koszt jednostki rozliczeniowej, określony z uwzględnieniem trzech kontrahentów z każdego oddziału NFZ o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w 2014 roku.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Wykaz świadczeń” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 19. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [46]-[48], [50], [51].

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia lub zakresu świadczeń	Wartość punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,50	35,76 PLN
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,00	71,52 PLN
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,00	132,83 PLN
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10,00	102,17 PLN
5.30.00.0000022	W22 Świadczenie kompleksowe 2-go typu	14,50	148,15 PLN
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,00	104,00 PLN
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25,00	255,43 PLN
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym	60,00	613,04 PLN
5.03.00.0000078	MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60,00	613,04 PLN
5.51.01.0010058	Nowotwory endokrynne poza przysadką	11,00*	572,00 PLN
		55,00	2 860,00 PLN
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym	40,00	408,69 PLN
5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42,00	429,13 PLN
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,74	90,48 PLN

* wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni

** wrywkowo sprawdzono wycenę świadczeń dla uwzględnionych świadczeniodawców w 2015 r. - nie wykazano zmian w wysokości kosztu 1 pkt pomiędzy rokiem 2014 a 2015

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż kabozantynib (szczegółowo omówiony w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Wykaz leków” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w 2014 roku [42].

Tabela 20. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42].

Substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Deksametazon	1 mg	0,0000 PLN	1,6293 PLN
Loperamidi hydrochloridum	1 mg	0,0630 PLN	0,0632 PLN
Alfacalcidolum	1 mcg	0,0719 PLN	0,2624 PLN
Calcium carbonate	1 mg	0,0000 PLN	0,0006 PLN
Ramiprilum	1 mg	0,0299 PLN	0,0431 PLN
Amlodipinum	1 mg	0,0331 PLN	0,0310 PLN
Ondansetronum	1 mg	0,5278 PLN	0,0582 PLN
Dinatrii pamidronas	1 mg	4,9670 PLN	0,0387 PLN
Fentanylum	50 mcg	14,3060 PLN	1,6950 PLN
Levothyroxinum natricum	1 mcg	0,0008 PLN	0,0007 PLN
Lanreotidum (Somatuline Autogel®)	1 mg	39,7183 PLN	0,0356 PLN

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT LECZENIA KABOZANTYNIBEM W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Cometriq® (kabozantynib) w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1).

Na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

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

Cenę zbytu netto ocenianego produktu zakwalifikowano do grona parametrów stanowiących bezpośrednie dane wyjściowe modelowania – Użytkownik ma możliwość zmiany wysokości tych parametrów (por. Tabela 31. i arkusz „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.2.2. DODATKOWE KATEGORIE KOSZTÓW

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹¹ pominięto brak leczenia wskazany przez eksperta 1. na rzecz opieki paliatywnej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

3.7.3. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego [Redacted] por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

Spśród wskazanych działań niepożądanych większość wymaga dodatkowej hospitalizacji u części pacjentów oraz opieki ambulatoryjnej. Tylko w przypadku niektórych działań niepożądanych stosowana jest dodatkowa farmakoterapia. Szczegółowe informacje dotyczące kosztu terapii działań niepożądanych zawarto w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

[Redacted text block]

Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy podano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszt terapii działań niepożądanych.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie ± 5 punktów procentowych od wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5 do +1,5 punktów procentowych wartości podstawowej (3,5%).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych), progową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych zaplanowano przeprowadzenie analizy progowej pozwalającej ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową zaplanowano wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Scenariusze analizy wielokierunkowej.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM [1]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów	
Analiza dla subpopulacji <i>RET+</i>	Wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające subpopulację z mutacją <i>RET</i> z referencyjnego badania EXAM (por. rozdział 3.6)
OS: Model log-logistyczny	Opcjonalne zestawienia modeli parametrycznych przeżycia

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
OS: Model log-normalny	wolnego od progresji (PFS) i modeli parametrycznych przeżycia całkowitego (OS); por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.1.
OS: Model Weibull'a	
OS: Model Gompertza	
OS: Model wykładniczy	
PFS: Model log-logistyczny	
PFS: Model Gompertza	
PFS: Model wykładniczy	
Tendencja modeli przeżycia - centralna	Uwzględnienie różnych tendencji modeli przeżycia; por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.1.1.
Tendencja modeli przeżycia - dolna granica predykcji	
Tendencja modeli przeżycia - górna granica predykcji	
Wagi użyteczności na podstawie opinii ekspertów	Opcjonalne źródła informacji na temat jakości życia oraz wariant pomijający jakość życia (wnioskowanie na podstawie lat życia); por. rozdział 3.6.2.
Wagi użyteczności na podstawie [69], [70]	
Nie uwzględniaj jakości życia	
OS: Model log-normalny, PFS: Model Weibull'a (scenariusz optymistyczny ekstrapolacji)	Scenariusze skrajne (optymistyczny i pesymistyczny) ekstrapolacji wyników badania klinicznego na horyzont analizy (por. rozdział 3.6.).
OS: Model Gompertza, PFS: Model log-logistyczny (scenariusz pesymistyczny ekstrapolacji)	

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakres zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres: minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.



Tabela 31. Parametry modelowania.

█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	
█					
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█					
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	
█					
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█
█					
█	+	█	█	█	█
█		█	█	█	
█		█	█	█	
█		█	█	█	
█		█	█	█	
█		█	█	█	

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Wykaz świadczeń”, „Badanie kwestionariuszowe”, „Wykaz leków”, „Koszt punktu”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat rodzaju rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o parametrach opisujących te rozkłady (podsumowanie przedstawiono w arkuszu „Parametry”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Cometriq® oraz placebo wśród pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie czasowym trwania życia oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji.

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

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

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z:

[Redacted]

w odniesieniu do stosowania placebo i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy podstawowej wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w miejsce stosowania [Redacted]

[Redacted]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie produktu Cometriq® finansowanego w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [Redacted]

[Redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania produktu Cometriq® w miejsce placebo w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla zastosowania produktu Cometriq® w miejsce placebo w leczeniu pacjentów z analizowanej [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. JEDNOKIERUNKOWA I PROGOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy wspólnej, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.

4.2.2. WIELOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy wspólnej, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla subpopulacja z mutacją *RET* badania EXAM.

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacja *RET+*.

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

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, z mutacją *RET*, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w miejsce stosowania placebo wiąże się z:

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

4.2.3. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu przy pomocy okienka uruchamianego przyciskiem „Uruchom probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA)” można przedstawić wyniki PSA dla poszczególnych opcji analizy podstawowej).

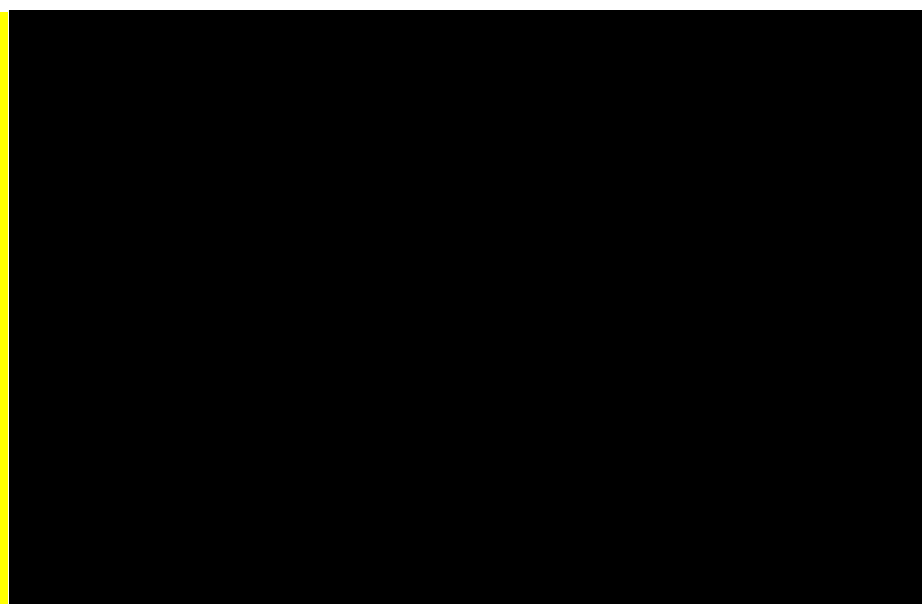
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

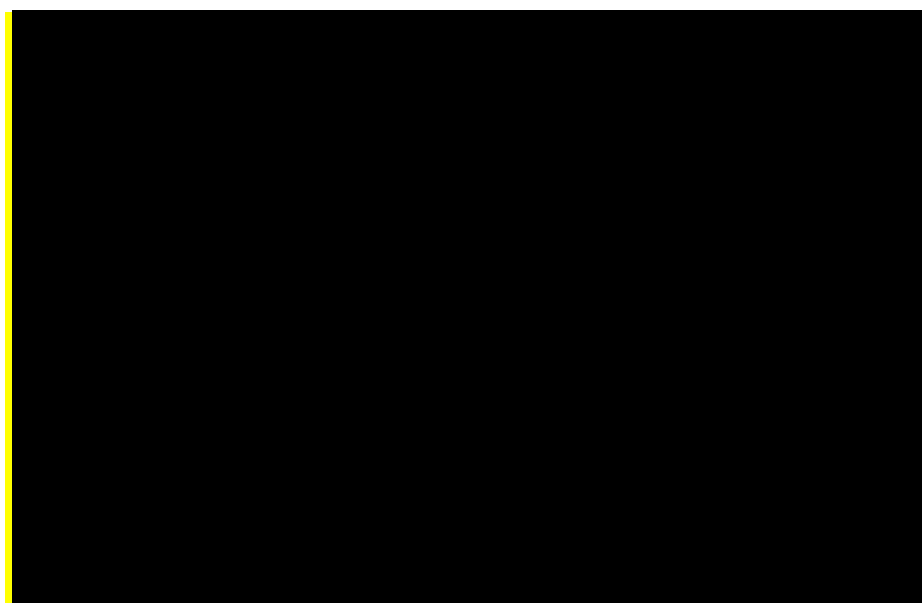
[Redacted]

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

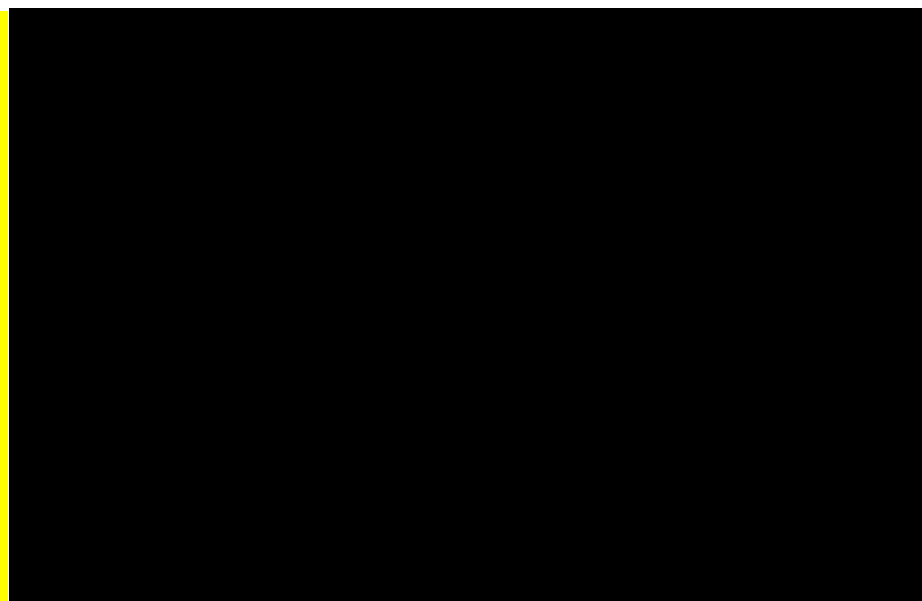
Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności przedstawiono na wykresach poniżej.



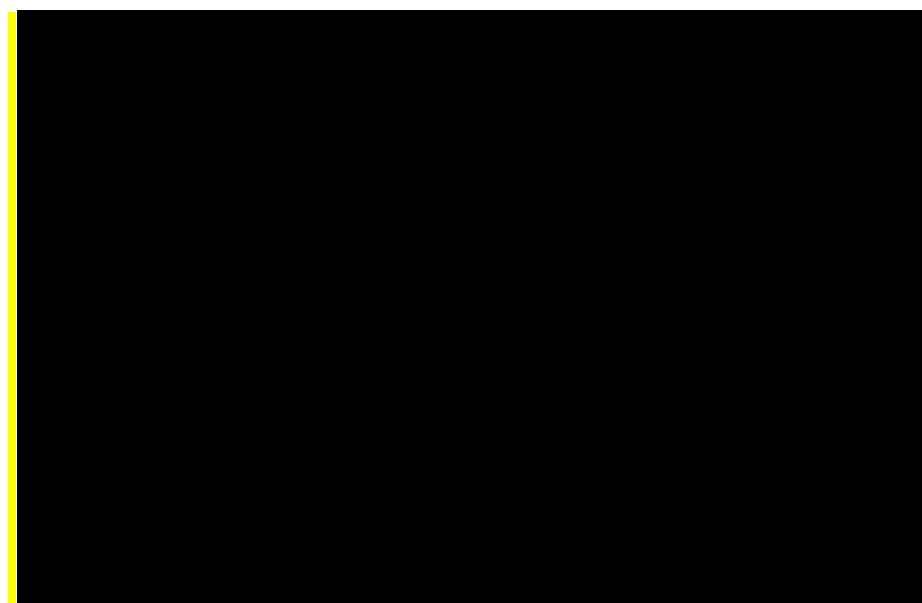
Wykres 3. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.



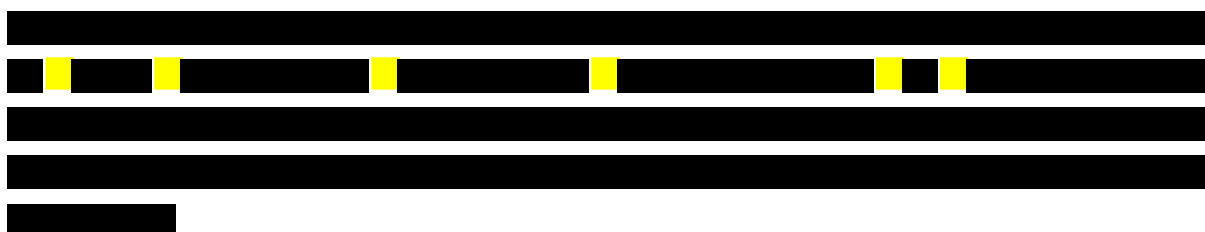
Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy wspólnej.



Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego.

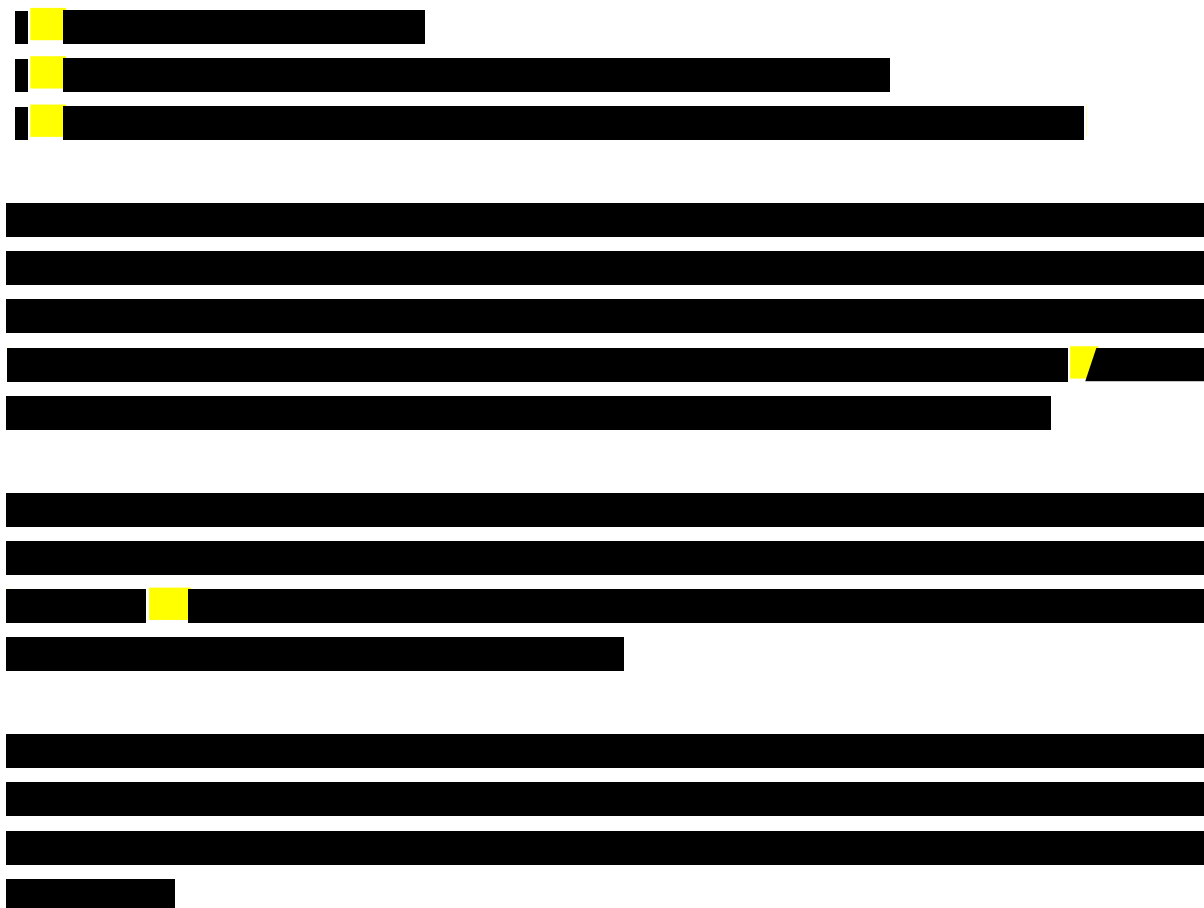


Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej.



4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Cometriq® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych jest w horyzoncie trwania życia pacjenta:



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem modeli parametrycznych przeżycia w miejsce indywidualnych danych pacjentów.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce; rdzeniasty rak tarczycy jest chorobą rzadką, przez co informacje na temat zużycia zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji są trudne do zdobycia. Przy braku bardziej wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego

W analizie uwzględniono wyniki kliniczne w postaci wpływu leczenia na przeżycie całkowite pochodzące z niedojrzałej analizy (ang. *interim*).

Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy są ograniczone informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. W analizie uwzględniono dane dla pacjentów z populacji zbliżonej do wnioskowaniem (założenie konserwatywne), natomiast w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono wnioskowanie z pominięciem jakości życia (wnioskowanie na podstawie lat życia).

Nie zidentyfikowano innych niż wymienionych powyżej ograniczeń.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym $p=0,05$).

Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb); uwzględniono bazy danych NHS EED, DARE i HTA, przy czym bazy NHS

EED i DARE nie są już aktualizowane od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania kabozantynibu w leczeniu dorosłych chorych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełnotekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

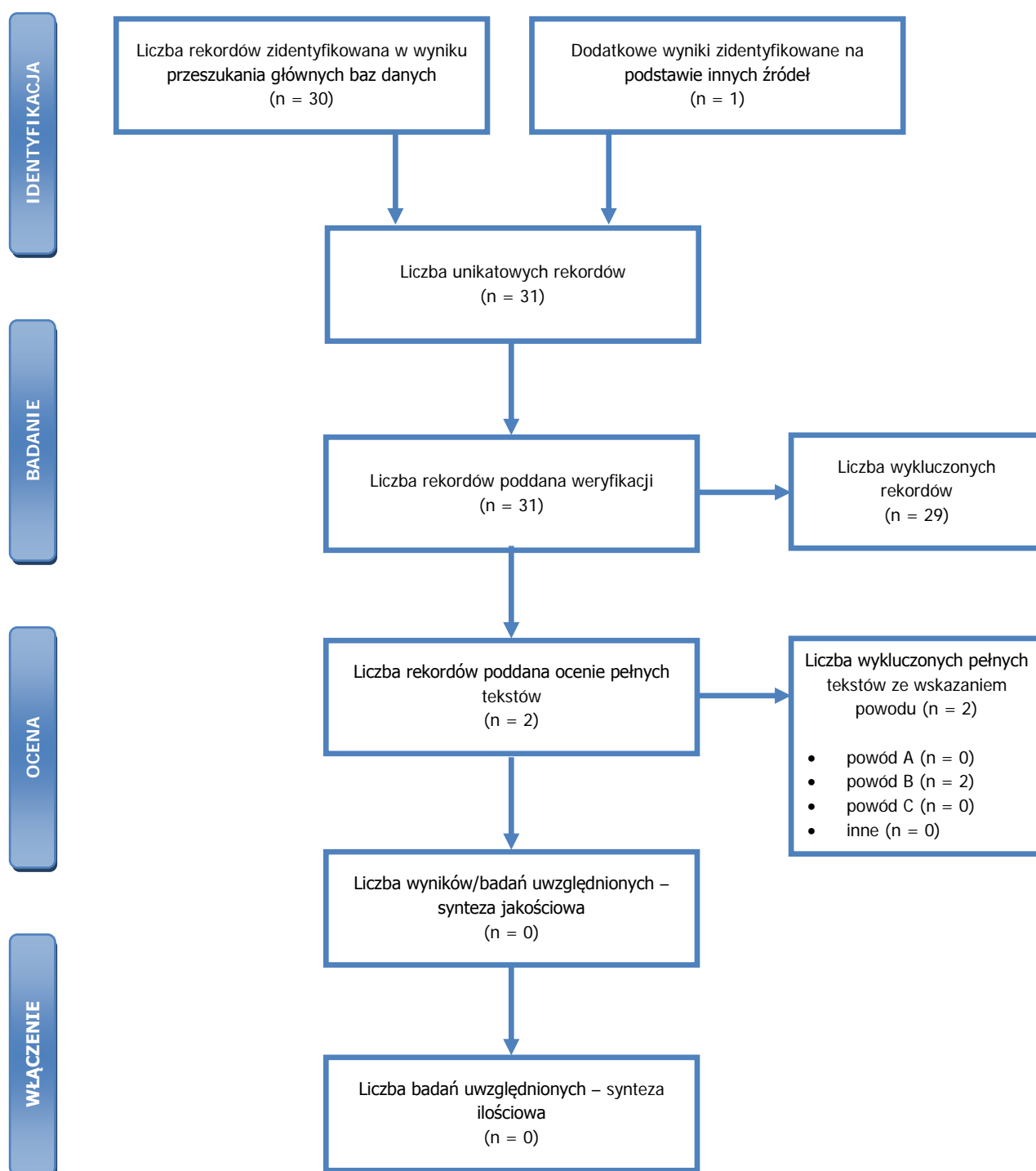
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 05.05.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	Interwencja (cabozantinib) OR (cabozantinib malate OR cabozantinib s-malate OR cabozantinib s malate) OR (Cometriq) OR (XL184 OR XL 184 OR XL-184) OR (XL184 cpd OR XL 184 cpd) OR (BMS 907351 OR BMS907351 OR BMS-907351)	2	191	1 195
#2	Punkty końcowe / typ badania (cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)	35 784	347 755	332 355
#3	#1 AND #2	2	2	28
Suma rekordów		2 + 2 + 28 = 32		
Liczba unikatowych rekordów:		2 + 0 + 28 = 30		
Dodatkowe źródła informacji*:		1		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		2 + 0 + 28 + 1 = 31		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		2 + 0 + 28 + 1 = 31		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1 + 0 + 0 + 1 = 2		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	1 + 0 + 0 + 1 = 2		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	2		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0 + 0 + 0 + 0 = 0		

\$ z opcją: *Also search as free text (ang.)*; * na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy www.hta.ac.uk (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Wyniki przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 31 unikatowych rekordów, z czego 1 został zidentyfikowanych w ramach manualnego przeszukania zasobów innych niż bazy

MEDLINE, EMBASE i CRD. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 2 rekordy, który zostały wykluczone z powodu odrębnego typu badania (opis technologii medycznej bez analizy ekonomicznej oraz oceny kosztów).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Do badania klinicznego EXAM włączono pacjentów, u których przed leczeniem kabozantynibem przeprowadzono:

- tyreoidektomię (u 91,8% pacjentów z grupy badanej i 93,7% pacjentów z grupy kontrolnej),
- radioterapię (u 50,2% pacjentów z grupy badanej i 46,8% pacjentów z grupy kontrolnej),
- przeciwnowotworową terapię systemową (u 37% pacjentów z grupy badanej i 42,3% pacjentów z grupy kontrolnej), w tym u 20,1% pacjentów z grupy badanej i 21,6% pacjentów z grupy kontrolnej – terapię inhibitorami kinaz tyrozynowych [55].

Tylko wśród 35,6% pacjentów z grupy badanej i 32,4% pacjentów z grupy kontrolnej nie przeprowadzono żadnego systemowego leczenia przeciwnowotworowego [55].

Do walidacji zewnętrznej włączono badanie Boostrom 2009 [96]. W badaniu wykorzystano wyniki zdrowotne 173 pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy poddani zostali operacji w momencie włączenia do obserwacji (u 94% przeprowadzono tyreoidektomię).

Zestawienie dostępnych charakterystyk pacjentów włączonych do badania EXAM [55] oraz pacjentów, których wyniki przedstawiono w opracowaniu Boostrom 2009 [96] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania EXAM [55] oraz pacjentów, których wyniki przedstawiono w opracowaniu Boostrom 2009 [96].

Parametr	Grupa badana EXAM	Grupa kontrolna EXAM	Boostrom 2009 [96]
Średni wiek (lata)	54,4 (SD=13,3)	53,8 (SD=13,39)	45,5 (zakres: 2 – 92)
Odsetek kobiet	31,1%	36,9%	50,3%
Odsetek pacjentów w IV stadium	98,6%	96,4%	12/173 (w walidacji uwzględniono wyłącznie wyniki wśród tych pacjentów)
Odsetek pacjentów po tyreoidektomi	91,8%	93,7%	94%

Zestawienie wyników zdrowotnych (mediana przeżycia całkowitego i 5-letnie przeżycie całkowite) ramienia placebo niniejszego modelu oraz wyników badania [96] przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy jednak zaznaczyć, że spośród wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu [96] tylko 12 (7%) było w stadium IV zaawansowania (6. edycja klasyfikacji), przy czym w referencyjnym badaniu klinicznym EXAM, stanowiącym podstawę obliczeń w ramach niniejszego modelowania, około 95% pacjentów było w stadium IV zaawansowania.

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że przeprowadzone modelowanie w zadowalający sposób odzwierciedla również wyniki badania klinicznego EXAM [55]-[58].

[REDACTED]

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Cometriq® w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (realizacja proponowanego programu lekowego).

Oceniono adekwatność proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach w danym cyklu określono na podstawie wyników modeli parametrycznych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z wnioskowanej populacji włączonych do badania EXAM.

Dodatkowo uwzględniono ryzyko dyskontynuacji leczenia przeżycie wolne z powodów innych niż progresja lub zgon przed progresją.

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.3.

W chwili obecnej brak jest alternatywnych sposobów leczenia postępującego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy. Pacjenci poddawani są najczęściej samej obserwacji, część pacjentów leczona jest chirurgicznie, pojedyncze przypadki leczone są analogami somatostatyny.

W chwili obecnej produkt Cometriq® w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy nie jest finansowany ze środków publicznych. Podjęcie finansowania w ramach programu lekowego zapewni ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych).

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Cometriq® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 40. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Stosowanie produktu Cometriq® u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)”)
Mocne strony	[Redacted content]
[Redacted content]	[Redacted content]
[Redacted content]	[Redacted content]
[Redacted content]	[Redacted content]
[Redacted content]	[Redacted content]

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Cometriq® w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (Cometriq™)” w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji [Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: maj 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

-
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [34] Centrum Onkologii. Krajowy Rejestr nowotworów. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp: maj 2015).
- [35] Informacja w sprawie obowiązującej od dnia 5 listopada 2014 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: maj 2015).
- [36] Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (data aktualizacji: maj 2015 r.).
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Bartosz Mówi o Lekach”, <http://www.bartoszmowi.pl/> (ostatnia aktualizacja: maj 2015)
-

- [40] Kryst J, Holko P, Stawowczyk E, Łopuch S, Kawalec P. Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). maj 2015 roku.
- [41] Kryst J, Mikrut A., Łopuch S, Kawalec P. Cometriq® (kabozantynib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. Maj 2015 roku.
- [42] Komunikaty NFZ DGL dotyczące kwot refundacji leków; www.nfz.gov.pl. (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [43] Komunikat DGL z 26.03.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku oraz 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r..
- [47] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik 1k do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- [48] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [49] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 9 grudnia 2013 r. Nr 73/2013/DSOZ.
- [50] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik 1b do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [51] Katalog grup. Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [52] Charakterystyka produktu leczniczego Cometriq®.
- [53] Charakterystyka produktu leczniczego Caprelsa®.
- [54] Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym w 2014 r. Stan w dniu 30 VI 2014 r. 28.10.2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnoscioraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2014-r-standu-w-dniu-30-vi-2014-r,6,12.html> (dostęp: maj 2015).
- [55] Clinical study report XL184-301 an international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of XL184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. *Data on file*.
- [56] Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. Vol 31, number 29, 2013.
- [57] Raport EMEA/H/C/2640/0001. Cabozantinib, 20 and 80 mg Capsules. Clinical Overview. *Data on file*.
- [58] Raport EMEA/H/C/2640/0001. Cabozantinib, 20 and 80 mg Capsules. Clinical Efficacy. *Data on file*.
- [59] Wells Jr. SA, Robinson BG, Gagel RF i wsp. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(2):134-141.
- [60] Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Application number. 022405Orig1s000. Statistical review(s).
- [62] Gryczyńska M. Rak tarczycy – najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych Rekomendacji Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2007. 3-17.

- [63] Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine 24th edition. Elsevier. 2012. 1-2569.
- [64] Karapanou O, Papadopoulos A, Vlassopoulou B, et al. Health status of Greek thyroid cancer patients after radioiodine administration compared to a demographically matched general population sample. *Hell J Nucl Med* 2012; 15(2): 98-102.
- [65] Tan LGL, Nan L, Thumboo J, et al. Health-Related Quality of Life in Thyroid Cancer Survivors. *Laryngoscope*, 117:507–510, 2007.
- [66] Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, et al. Health-related quality of life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. *Quality of Life Research* (2006) 15: 695–703.
- [67] Eustatia-Rutten CFA, Corssmit EPM, Pereira AM, et al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology* (2006) 64, 284-291.
- [68] Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00352.x. Epub 2008 May 16.
- [69] Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin In Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(3):926–932.
- [70] Blamey S, Barraclough B, Delbridge L, et al. Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone For The Diagnosis Of Recurrent Thyroid Cancer. *ANZJ. Surg.* 2005; 75: 10-20.
- [71] Haugen B, Pacini F, Reiners C et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3877–85.
- [72] Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 health survey. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51: 1115–28.
- [73] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [74] Katalog radioterapii. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [75] Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Total Thyroidectomy or Thyroid Lobectomy in Patients with Low-risk Differentiated Thyroid Cancer: Surgical Decision Analysis of a Controversy Using a Mathematical Model. *World J. Surg.* 24. 1295-1302, 2000.
- [76] Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A Comparison of Short-Term Changes in Health-Related Quality of Life in Thyroid Carcinoma Patients Undergoing Diagnostic Evaluation with Recombinant Human Thyrotropin Compared with Thyroid Hormone Withdrawal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(3):878–884.
- [77] Botella-Carretero JI, Galan JM, Caballero C, et al. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10 601–610.
- [78] Diagnostyka i leczenie raka tarczycy Rekomendacje Polskiej Grupy do spraw Nowotworów Endokrynnych. 31.08.2007, źródło: www.mp.pl.
- [79] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- [80] Jarzab B, Wloch J, Wygoda Z. Genetyka kliniczna raka rdzeniastego tarczycy. <http://genetyka.com/images/stories/food/10a.pdf>.
- [81] Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 2006;107:2134–42.
- [82] Krysiak R, Marek B, Okopień B. Rak rdzeniasty tarczycy — aktualny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska* Tom 59; Numer 5/2008.
- [83] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 311 z 28.11.2001*, str. 67–128 z późn. zm. tj.

- Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [84] Drug in Focus: Sildenafil. GenericsWeb, http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1124
- [85] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [86] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.
- [87] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [88] National Horizon Scanning Centre. Cabozantinib for medullary thyroid cancer. February 2012.
- [89] Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic Significance of Somatic *RET* Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 682–687, 2008.
- [90] Stawowczyk E, Holko P, Kawalec P. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2015 roku.
- [91] Zemła B, Kołosa Z. Rak tarczycy w populacji śląskich kobiet. *Medycyna Środowiskowa* 2011; 14 (2).
- [92] Exelixis and Sobi Kick of Meeting. *Data on file*. Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
- [93] Grodecka-Gazdecka S. Leczenie nowotworów tarczycy. PPT, 2007. *Data on file*.
- [94] Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(7):1252-1259.
- [95] Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, et al. Prospects of Remission in Medullary Thyroid Carcinoma According to Basal Calcitonin Level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(4):2029–2034.
- [96] Boostrom SY, Grant CS, Thompson GB, et al. Need for a Revised Staging Consensus in Medullary Thyroid Carcinoma. *Arch Surg*. 2009;144(7):663-669.
- [97] Vigario PS, Chachamovitz DSO, Teixeira PFS, et al. Exercise is associated with better quality of life in patients on TSH-suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/3.
- [98] Nygaard B, Bastholt L, Bennedbak FN, et al. A Placebo-Controlled, Blinded and Randomised Study on the Effects of Recombinant Human Thyrotropin on Quality of Life in the Treatment of Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:195–202.
- [99] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2006) 95, 683 – 690.
- [100] Wang TS, Cheung K, Roman SA, et al. To Supplement or Not to Supplement: A Cost-Utility Analysis of Calcium and Vitamin D Repletion in Patients After Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:1293–1299.
- [101] Charakterystyka Produktu Leczniczego Euthyrox N.
- [102] Gallop K, Kerr C, Simmons S, et al. 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. Accepted: 31 July 2014. *Qual Life Res*.
- [103] Kerr C, Fordham B, de Freitas HM, et al. Health state utility valuation in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). *Value in Health*, 17(7):A646.
- [104] Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, et al. Health-Related Quality of Life in Older Adult Survivors of Selected Cancers: Data From the SEER-MHOS Linkage. *Cancer* 2014.
- [105] Chuang LH, Whitehead SJ. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Schematy leczenia stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji [55].....	16
Tabela 2. Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne leki – wartości uwzględnione w analizie.....	17
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania EXAM [55]-[58].....	18
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania EXAM [55]-[58].	19
Tabela 5. Zakres proponowanego programu lekowego.....	20
Tabela 6. Porównanie charakterystyki pacjentów z badania EXAM oraz kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego	20
Tabela 7. Opis komponentów schematu modelu decyzyjnego.....	30
Tabela 8. Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w stopniu przynajmniej III w grupie badanej i kontrolnej [41], [55], [56].	37
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 05.05.2015).....	40
Tabela 10. Wagi użyteczności na podstawie badania [75].	45
Tabela 11. Wagi użyteczności na podstawie badania [69].	47
Tabela 12. Wagi użyteczności na podstawie badania [70].	48
Tabela 13. Wagi użyteczności wśród pacjentów z przerzutowym rakiem piersi [99].	49
Tabela 14. Wagi użyteczności dla uwzględnionych w analizie działań niepożądanych, na podstawie [61].....	50
Tabela 15. Prawdopodobieństwo wystąpienia danego działania niepożądanego w 28-dniowym cyklu i wagi użyteczności charakterystyczne dla danego działania niepożądanego	51
Tabela 16. Wagi użyteczności na podstawie opinii ekspertów.	51
Tabela 17. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.	53
Tabela 18. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].....	57
Tabela 19. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [46]-[48], [50], [51].....	57
Tabela 20. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42].....	58
Tabela 21. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Cometriq®	59
Tabela 22. Składowe kosztu monitorowania – stan brak progresji, leczenia; na podstawie opinii ekspertów	60
Tabela 23. Składowe kosztu monitorowania – stan brak progresji, nieleczenia; na podstawie opinii ekspertów.....	61
Tabela 24. Schemat postępowania w przypadku progresji choroby; na podstawie opinii ekspertów.....	61
Tabela 25. Składowe kosztu progresji u pacjentów z analizowanej populacji.	63
Tabela 26. Podsumowanie kosztu progresji – wartość uwzględniona w analizie.	63
Tabela 27. Składowe kosztu monitorowania – stan progresja; na podstawie opinii ekspertów.....	64
Tabela 28. Koszt dodatkowych leków stosowanych u pacjenta z analizowanej populacji.....	65
Tabela 29. Koszt terapii działań niepożądanych.	66
Tabela 30. Scenariusze analizy wielokierunkowej.....	67
Tabela 31. Parametry modelowania.	69
Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji.....	74
Tabela 33. Progowe ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] określone dla analizy podstawowej.....	74
Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej dla subpopulacja RET+	78
Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.	79

Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 05.05.2015).	86
Tabela 37. Walidacja konwergencji niniejszej analizy – porównanie z wynikami modelu [61].	89
Tabela 38. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania EXAM [55] oraz pacjentów, których wyniki przedstawiono w opracowaniu Boostrom 2009 [96].	91
Tabela 39. Zestawienie wyników zdrowotnych niniejszego modelu (ramię placebo) oraz badania [96].	91
Tabela 40. Analiza SWOT.	94
Tabela 41. Respondenci badania kwestionariuszowego.	104
Tabela 42. Kwestionariusz wykorzystany w opracowaniu.	105

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.....	29
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	42
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	88
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.....	112
Wykres 1. Ocena dopasowania modelu przeżycia wolnego od progresji pacjentów z analizowanej populacji. Czerwone linie dotyczą kabozantynibu; niebieskie – placebo.....	35
Wykres 2. Ocena dopasowania modelu przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji. Czerwone linie dotyczą kabozantynibu; niebieskie – placebo.....	35
Wykres 3. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.....	80
Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy wspólnej.....	80
Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego.....	81
Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej.....	81

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło [REDAKTOWANE] ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji), własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Respondenci badania kwestionariuszowego.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
I	[REDAKTOWANE]
I	[REDAKTOWANE]

W arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych łącznie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych.

Badanie ankietowe składało się z jednego etapu przeprowadzonego przed ostatecznym wyborem komparatorów i przed zakończeniem przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] (badanie kwestionariuszowe przeprowadzono dla szerszego zakresu informacji niż wykorzystano w opracowaniu).

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.



■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			
■ ■			



■ ■							
■ ■							
■ ■							
■ ■							

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

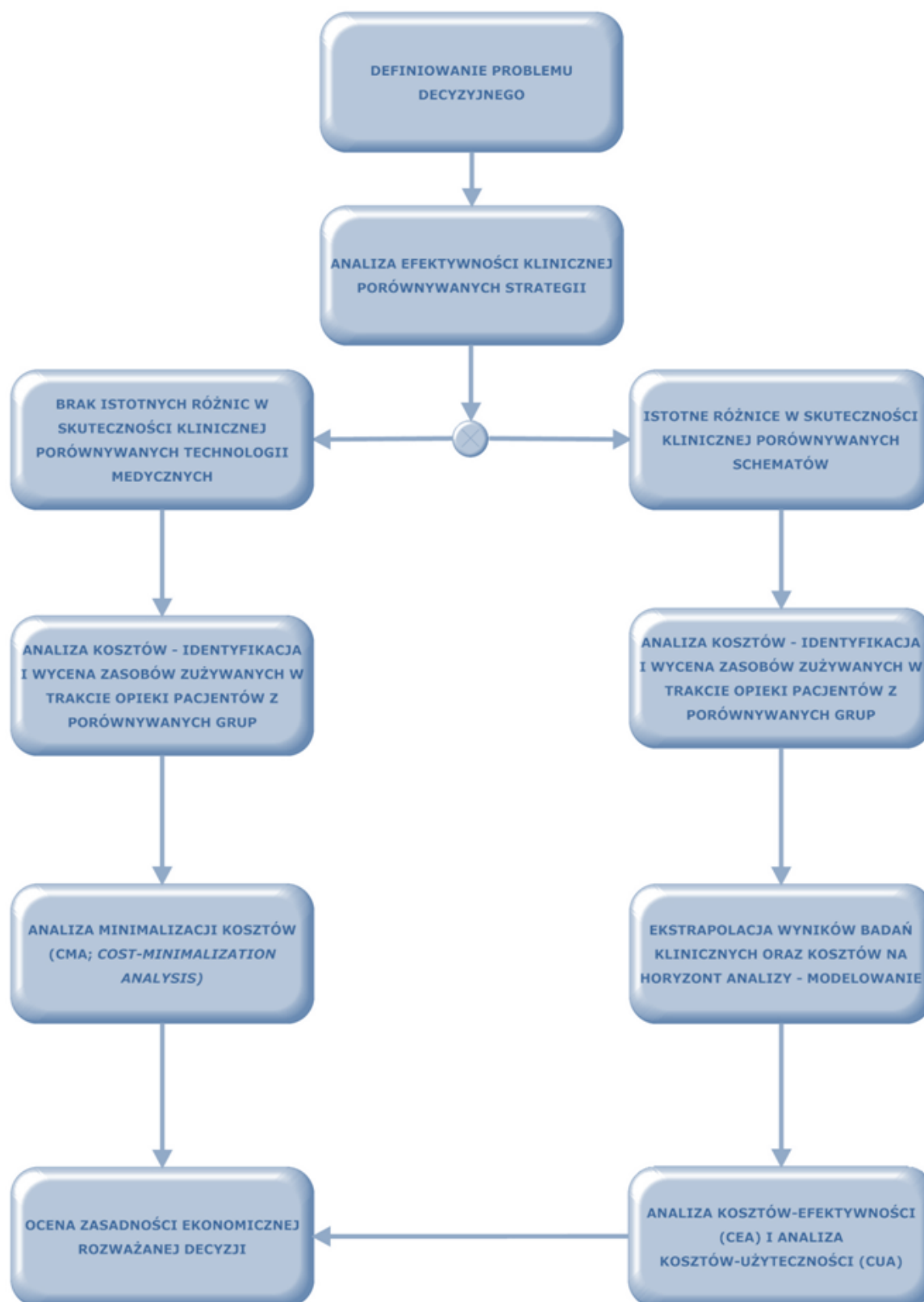
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

12.2.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.10.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN) [35].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 39 859 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

12.2.2. ANALIZA WARTOŚCI UZYSKANYCH INFORMACJI

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 119 577 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N - liczba etapów symulacji,

i- numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [15], [18], [19].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [15], [18], [19].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

12.2.3. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.