

Cabometyx[®] (kabozantinib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane Ipsen Poland.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Wprowadzenie | 7 |
| 1.1 Cel analizy..... | 7 |
| 1.2 Komparatory | 7 |
| 1.3 Populacja | 7 |
| 1.4 Typ analizy ekonomicznej | 8 |
| 1.5 Perspektywa | 8 |
| 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie | 8 |
| 1.8 Ustalenie ceny progowej | 10 |
| 2 Metodyka analizy | 11 |
| 2.1 Ogólna charakterystyka | 11 |
| 2.2 Opis modelu | 11 |
| 2.2.1 Analiza podstawowa: model Markowa | 11 |
| 2.2.2 Analiza wrażliwości: PSM | 14 |
| 2.3 Parametry wejściowe modelu | 15 |
| 2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów | 15 |
| 2.3.2 Dane wejściowe dotyczące skuteczności | 16 |
| 2.3.3 Śmiertelność | 22 |
| 2.3.4 Zdarzenia niepożądane | 23 |
| 2.4 Użyteczności | 23 |
| 2.4.1 Użyteczności według stanów zdrowia | 23 |
| 2.4.2 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych..... | 25 |
| 2.4.3 Użyteczności związane z wiekiem | 26 |
| 2.5 Koszty | 26 |
| 2.5.1 Koszt substancji..... | 26 |
| 2.5.2 Koszt podania leków w ramach programu..... | 27 |
| 2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania | 27 |
| 2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych..... | 28 |
| 2.5.5 Koszty opieki paliatywnej | 29 |
| 2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego | 29 |
| 2.7 Zakres analizy wrażliwości | 31 |
| 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości..... | 31 |
| 2.7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości | 32 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.7.3 | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 35 |
| 2.8 | Walidacja modelu | 36 |
| 3 | Wyniki | 37 |
| 3.1 | Analiza podstawowa | 37 |
| 3.2 | Scenariuszowa analiza wrażliwości | 38 |
| 3.3 | Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości | 43 |
| 3.4 | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 44 |
| 4 | Ograniczenia | 48 |
| 5 | Dyskusja..... | 49 |
| 6 | Wnioski końcowe | 51 |
| 7 | Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych | 52 |
| 7.1 | Metodyka przeglądu..... | 52 |
| 7.2 | Wyniki przeglądu | 53 |
| 7.3 | Omówienie włączonych badań i wnioski | 54 |
| 8 | Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności..... | 56 |
| 8.1 | Metodyka przeglądu..... | 56 |
| 8.2 | Wyniki przeglądu | 57 |
| 8.3 | Omówienie włączonych prac | 59 |
| | Spis rysunków..... | 62 |
| | Spis tabel | 63 |
| | Bibliografia | 65 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|--------|--|
| AIC | kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>) |
| CEA | analizę kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>) |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CUA | analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>) |
| DSA | deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) |
| KM | Kaplana-Meiera |
| LY | lata życia (ang. <i>life years</i>) |
| LYG | lata życia (ang. <i>life-years gained</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| PD | stan zdrowia: po progresji choroby lub postępująca postać choroby |
| PF | stan zdrowia: przed progresją choroby lub bez progresji choroby |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>) |
| PICOS | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>) |
| PLN | polski nowy złoty |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| PSM | ang. <i>partitioned survival model</i> |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| QoL | jakość życia (ang. <i>quality of life</i>) |
| RR-DTC | oporny na jod radioaktywny zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer</i>) |
| RSS | mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>) |
| TTD | czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Cabometyx® (substancja czynna kabozantynib) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach istniejącego programu lekowego B.119 pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C-73)”. Zgodnie z ustawą refundacyjną leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Cabometyx® w następującej prezentacji: Cabometyx®, tabl. powi., 20 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003947; Cabometyx®, tabl. powi., 40 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003954; Cabometyx®, tabl. powi., 60 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003961.

Jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby (który w badaniu COSMIC-311 odpowiadał placebo). Dobór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

Metodyka

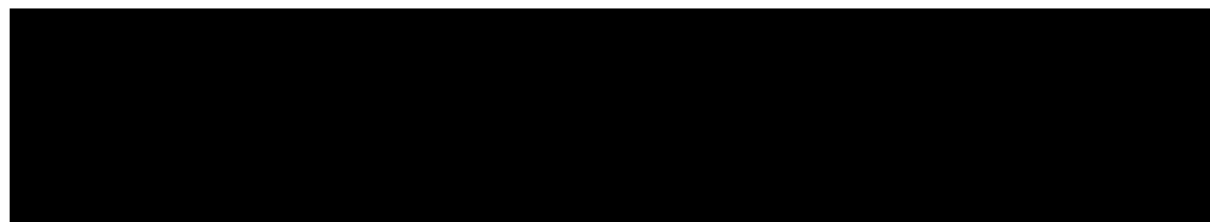
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Excel 365, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat stóp dyskontowania, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych. W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że kabozantynib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której miarą efektu były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), oraz kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*).

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont dożywności, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 35 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu).

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego perspektywy te są tożsame.



Wyniki






Podsumowanie i wnioski



W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny [DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.11.1086] przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni ICUR dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych.



. Ponadto wprowadzenie refundacji Cabometyx® (kabozantynib) przyczyni się do zaspokojenia, przez jedyną możliwą i rekomendowaną opcję terapeutyczną, niezadresowanej potrzeby medycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Cabometyx[®] (substancja czynna kabozantynib) finansowaniem ze środków w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach istniejącego programu lekowego B.119 pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym – z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10: C-73)”.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Cabometyx[®], w następujących prezentacjach:

- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 20 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003947,
- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 40 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003954,
- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 60 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003961.

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx 2022].

Zebrane wytyczne wskazują na stosowanie kabozantynibu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*) opornym na leczenie jodem radioaktywnym (RET, ang. *radioactive iodine refractory*), u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu inhibitorami kinaz (lenwatynibem/sorafenibem). Obecnie w Polsce w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym refundowany jest wyłącznie sorafenib (I linia leczenia), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [Obwieszczenie MZ]. Tym samym oceniana interwencja jest jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla kabozantynibu. Dlatego, biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla kabozantynibu w praktyce klinicznej jest naturalny przebieg choroby (który odpowiada w badaniu klinicznym COSMIC-311 pacjentom przyjmującym placebo).

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem stworzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel 365 i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat tablic trwania życia, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, kabozantynib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Uwzględniając fakt, że jakość życia u pacjentów onkologicznych jest obniżona, z uwagi na specyfikę choroby, wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*). Podejście takie zastosowano, gdyż w analizie CUA wydłużenie życia pacjentów z obniżoną jakością jest oceniane jako mniej ważne, co może stać w sprzeczności z odbiorem społecznym i preferencją równości, wg których należy przede wszystkim dbać o interes grup bardziej chorych.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, w analizie jako zasadny przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj. uwzględniający koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta. Ze względu na uwarunkowania techniczne przy implementacji modelu w analizie podstawowej przyjęto 35-letni (dla którego 65-letni pacjent, tj. pacjent w wieku równym średniej w analizowanej populacji w badaniu COSMIC-311 [COSMIC-311], dożyje 100 lat) horyzont czasowy, który należy interpretować jako de facto horyzont dożywotni. W scenariuszowej analizie wrażliwości badano krótsze horyzonty czasowe (tj. 5 lat, 10 lat, 15 lat, 20 lat, 30 lat).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2021] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpo-

wiednika refundowanego w danym wskazaniu), jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (z uwagi na dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości).

1.7 Cena przedmiotowej technologii

W randomizowanym badaniu klinicznym [COSMIC-311] wykazano statystycznie istotną przewagę kabozantynibu nad placebo w zakresie czasu wolnego od progresji choroby: HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,31); oraz przewagę (choć nie statystycznie istotną) w zakresie przeżycia całkowitego: HR=0,76, 95% CI=(0,45; 1,31; zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

Dodatkowo lek objęty wnioskiem jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)” oraz B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”)

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (175 926 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2022]. Ze względu na obowiązujące przepisy należy spodziewać się, że w momencie oceny wniosku próg opłacalności będzie nieco wyższy (gdyż zostanie zaktualizowany 31 października).

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model został opracowany w programie Microsoft Excel 365 i jest kompatybilny z Microsoft Office Excel 2013 oraz 2016 (wcześniejsze wersje nie są obsługiwane). Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat stóp dyskontowania, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych.

Model został zaprojektowany w celu oceny efektywności kosztowej kabozantynibu jako II linii leczenia pacjentów z opornym na jod radioaktywny zróżnicowanym rakiem tarczycy (RR-DTC, ang. *radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer*) w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (odpowiada doborowi interwencji i komparatora w niniejszej analizie) oraz bazuje na danych z badania COSMIC-311.

2.2 Opis modelu

Model łączący użyteczność z wynikami klinicznymi został stworzony przy użyciu dwóch różnych podejść/struktur – trójstanowego modelu Markowa oraz modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Szczegóły dotyczące każdej struktury modelu przedstawiono poniżej.

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc (a dokładniej 30,4375 dni), aby dostosować cykle leczenia w ramach uwzględnionych terapii. Długość cyklu wydaje się adekwatna oraz wystarczająco czuła, aby wychwycić zmiany w stanie zdrowia w czasie, przy jednoczesnej możliwości dokładnego oszacowania kosztów leczenia. Ponadto w modelu Markowa zastosowano korektę połowy cyklu, aby uwzględnić, że przejścia między stanami mogą wystąpić w dowolnym momencie cyklu, nie tylko na początku lub na końcu każdego cyklu. W podejściu PSM nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ wyprowadza ona obłożenie stanu zdrowia bezpośrednio na podstawie obserwowanych w badaniu/ekstrapolowanych krzywych przeżycia (tj. PFS i OS), a tym samym dokładnie oddaje strukturę czasu pobytu w poszczególnych stanach klinicznych.

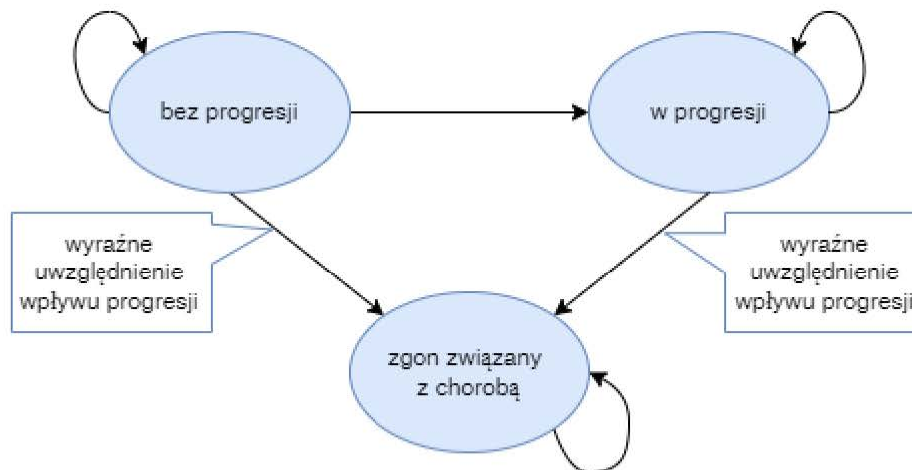
2.2.1 Analiza podstawowa: model Markowa

Trójstanowy model Markowa posłużył do symulacji kohort pacjentów w następujących stanach zdrowia:

- (PF) przed progresją choroby lub bez progresji choroby;
- (PD) po progresji choroby lub postępująca postać choroby;
- zgon.

Na Rys. 1 przedstawiono uproszczony schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi.

Rys. 1. Schemat modelu Markowa.



W ramach modelowania, w zakresie analizy podstawowej, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia dla modelu Markowa zostały określone w oparciu o kliniczną wiarygodność szacowanych wartości, jak również długoterminową predykcję modelu dla przeżycia całkowitego. Bardziej szczegółowo, prawdopodobieństwo przejścia po progresji choroby dla grupy placebo zostały przyjęte jako podobne do tych w grupie kabozantynibu w celu odzwierciedlenia podobnej śmiertelności po progresji choroby dla obu analizowanych grup.

Model Markowa wybrano jako model w analizie podstawowej ze względu na następujące zalety w porównaniu z modelem PSM:

- model Markowa wyraźnie modeluje strukturalne powiązanie między punktami końcowymi, takimi jak przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) / przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) (tj. krzywe PFS i OS nie są dopasowywane/modelowane niezależnie, tak jak w PSM) i dlatego może uniknąć niektórych trudności, które mogą pojawić się w przypadku projekcji krzywych przeżycia z podziałem (tj. PFS przewyższających OS);
- struktura Markowa pozwala na pełne wykorzystanie informacji o pośrednich punktach końcowych prognostycznych (tj. progresji) w celu poinformowania o ekstrapolacji śmiertelności:
 - w PSM, krzywe OS są modelowane niezależnie od PFS, ekstrapolacje OS odzwierciedlają jedynie tendencje OS wewnątrz badania. Podczas gdy progresja i śmierć są wyraźnie powiązane w trójstanowym modelu Markowa, ponieważ OS jest funkcją czasu do progresji, PFS i przeżycia po progresji;
 - założenie niezależności krzywych OS i PFS jest wyzwaniem w modelowaniu PSM, ponieważ: 1) krzywe PFS i OS obejmują te same zgony sprzed progresji choroby, 2) zgon nie może być modelowany na podstawie progresji, a czas spędzony w PF przyczynia się do czasu spędzonego przy życiu oraz 3) progresja jest prognostykiem zgonu;
 - ponadto modelowanie krzywej OS niezależnie od PFS w PSM jest trudniejsze, gdy dane dotyczące OS są niedojrzałe, jak ma to miejsce w przypadku badania COSMIC-311. W czasie trwania badania klinicznego, wszystkie zależności mię-

dzy OS i PFS są odzwierciedlone w danych. Większość tych zależności jest jednak ignorowana, co ma potencjalnie istotne implikacje dla ekstrapolacji w horyzoncie dłuższym niż okres obserwacji badania. W związku z tym uważa się, że ramy modelu Markowa są bardziej odpowiednie niż ramy PSM, ponieważ nie opierają się na danych OS, zwłaszcza gdy dane te są niedojrzałe;

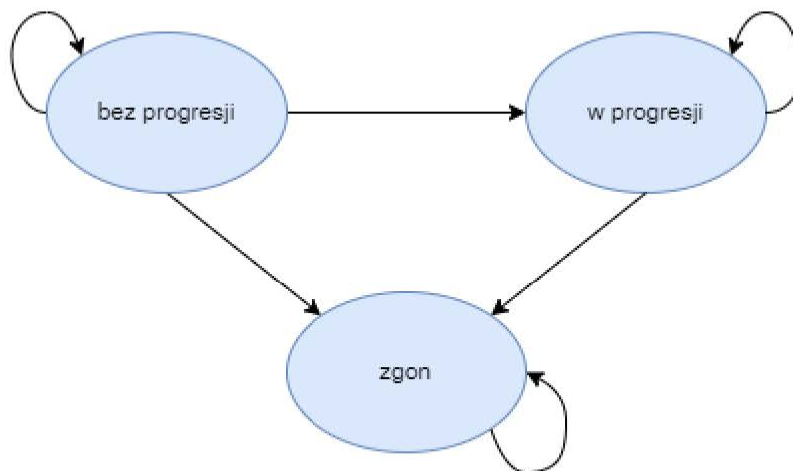
- model Markowa umożliwia lepszą ocenę klinicznej i biologicznej wiarygodności ekstrapolacji:
 - w PSM brak strukturalnej zależności między PFS a OS ma dodatkowe konsekwencje dla zasadności stosowania tego podejścia do wspierania decyzji. W wytycznych NICE dotyczących metod zaleca się ocenę klinicznej i biologicznej wiarygodności ekstrapolacji oraz rutynowe uwzględnienie analizy alternatywnej dla okresu ekstrapolacji. Gdy modele decyzyjne są wspierane przez strukturę odzwierciedlającą procesy biologiczne lub kliniczne, możliwe jest dokładne rozważenie mechanizmów leżących u podstaw ekstrapolacji oraz poddanie ich kontroli i analizie wrażliwości. Na przykład w trójstanowym modelu Markowa można ocenić wpływ założenia takiego samego przeżycia po progresji dla interwencji i komparatora. Takiej analizy nie można przeprowadzić w PSM;
 - brak strukturalnej zależności między punktami końcowymi zmniejsza również użyteczność wyników PSA wygenerowanych za pomocą PSM (w niektórych symulacjach PFS będzie krótsze niż w analizie podstawowej, natomiast OS dłuższe);
- model Markowa jednoznacznie określa prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia;
- podejście bazujące na modelu Markowa może pomóc złagodzić niektóre ograniczenia związane z brakiem danych dotyczących OS poprzez przełożenie efektu leczenia na PFS na OS lub wykorzystanie danych zewnętrznych jako priorytetowych dla prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia, ponieważ punkty końcowe są modelowane w sposób zależny od siebie;
- dodatkowo, podejście PSM wykorzystuje dane dotyczące przeżycia z badania COSMIC-311. Badanie COSMIC-311 zostało zaprojektowane tak, aby umożliwić pacjentom zmianę leczenia po progresji choroby, co oznacza, że pacjenci zrandomizowani do grupy placebo na prośbę badacza mogli przejść na leczenie kabozantynibem po radiograficznej progresji choroby (określonej przez badacza zgodnie z RECIST 1.1 i potwierdzonej przez zaślepioną, niezależną komisję radiologiczną, BIRC, ang. *blinded independent radiology committee*). Pacjenci przechodzący z grupy placebo na leczenie kabozantynibem wchodzili w "fazę cross-over" po zmianie leczenia. Wyniki dostosowania do fazy cross-over danych z badania COSMIC-311 sugerowały, że ramię dostosowane do placebo ma dłuższe OS w porównaniu z kabozantynibem, co jest klinicznie mało prawdopodobne i niewiarygodne (opinia ta została potwierdzona przez klinycystów). Te nierealistyczne wyniki mogą wynikać z niedojrzałych danych dotyczących OS oraz małej liczby pacjentów z grupy ryzyka pod koniec czasu obserwacji, u których nie obserwowano wyników przeżycia. Ze względu na te niewiarygodne wyniki,

trójstanowy model Markowa został uznany za najbardziej odpowiednią strukturę dla analizy podstawowej.

2.2.2 Analiza wrażliwości: PSM

W scenariuszowej analizie wrażliwości model oparto na strategii modelowania PSM. Modelowanie PSM jest powszechnie stosowane w analizach opłacalności kosztowej w ramach oceny terapii onkologicznych, ponieważ zwykle łatwo odzwierciedla obserwowane wyniki przeżycia. Ponadto, struktura i stany zdrowia są zgodne z naturalną progresją choroby u pacjentów onkologicznych. Na Rys. 2 przedstawiono uproszczony schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi. Model składa się z trzech stanów zdrowia: (I) choroba bez progresji; (II) progresja choroby; (III) zgon.

Rys. 2. Schemat modelu PSM.



Podejście PSM dzieli OS na PFS i przeżycie po progresji. Odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym cyklu jest szacowany bezpośrednio na podstawie rozkładów parametrycznych dopasowanych do danych OS i PFS z badania klinicznego.

Rozkłady parametryczne (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniony gamma) dopasowano do danych Kaplana-Meiera (KM) w celu ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia w badaniu (tj. danych OS i PFS) poza czas trwania badania. Umożliwiło to obliczenie różnic w kosztach i wynikach zdrowotnych związanych z interwencją i komparatorami w horyzoncie czasowym modelu.

Najlepiej dopasowane modele, oparte na dopasowaniu statystycznym, dopasowane do danych PFS z badania COSMIC-311 zostały wykorzystane do modelowania PFS w horyzoncie czasowym modelu dla kabozantynibu i placebo oddzielnie. Jednak najlepiej dopasowane modele, oparte na dopasowaniu statystycznym, dopasowane do danych OS z badania COSMIC-311 dały niewiarygodne wyniki kliniczne. W związku z tym opracowano dwa alternatywne scenariusze modelowania OS, opisane poniżej.

1. Scenariusz 1: ekstrapolacja OS przy użyciu oddzielnych modeli wykładniczych dla kabozantynibu i placebo

W analizie NICE (TA 535) dla lenwatynibu i sorafenibu zidentyfikowano dowody na to, że na podstawie 15-letnich danych z bazy danych USA SEER, długoterminowe trendy

przeżycia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TC najlepiej oszacować na podstawie modelu stałego ryzyka zgonu (tj. wykładniczy model dystrybucji). W związku z tym w celu dopasowania i ekstrapolacji OS dla kabozantynibu i placebo (skorygowane metodą krzyżową) w całym horyzoncie czasowym analizy zastosowano niezależne modele wykładnicze (tj. różnie szacowane ryzyko zgonu dla każdej grupy).

2. Scenariusz 2: ekstrapolacja OS przy użyciu pojedynczego modelu wykładniczego dla kabozantynibu i placebo

W tym scenariuszu rozważono bardziej konserwatywne podejście. Do modelowania OS w czasie trwania badania klinicznego zastosowano oddzielne najlepiej dopasowane modele, podczas gdy pojedynczy model wykładniczy zastosowano do ekstrapolacji danych OS po czasie trwania badania klinicznego, który następnie zastosowano do ramion kabozantynibu i placebo. Założenie leżące u podstaw tego modelu jest takie, że kabozantynib nie przynosi korzyści z leczenia w porównaniu z placebo (tj. takie samo prawdopodobieństwo zgonu w obu grupach) poza okresem trwania badania. Modele najlepiej dopasowane do OS w czasie trwania badania klinicznego zostały wybrane na podstawie wizualnej oceny dopasowanej krzywej i jej statystycznej oceny.

2.3 Parametry wejściowe modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego COSMIC-311 [COSMIC-311]. Jest to wielośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy oceniające skuteczności oraz bezpieczeństwo terapii kabozantynibu w porównaniu do placebo stosowanych jako leczenie drugiej linii zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem lub lenwatinibem.

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Charakterystyka modelowanej populacji została oparta na charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniu COSMIC-311 (por. Tab. 3). Rozkład płci wykorzystano do wygenerowania średnich ważonych współczynników zgonu na podstawie danych z tablic trwania życia dla polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)) [GUS 2022], które kontrolują w modelu zdarzenia związane z śmiertelnością niezwiązaną z chorobą. Natomiast średni wiek pacjentów na początku badania został uznany za początkowy wiek pacjenta w modelu.

Tab. 3. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

| Populacja | Kobieta, % | Średni wiek, lata | SE, lata | Źródło |
|-------------------------------------|------------|-------------------|----------|------------|
| Ogólna | 54,0 | 65,0 | 1,4 | COSMIC-311 |
| Wcześniejszy sorafenib | 47,9 | 62,9 | 10,1 | |
| Wcześniejszy lenwatinib | 49,0 | 64,2 | 10,7 | |
| Wcześniejszy sorafenib i lenwatinib | 43,3 | 63,0 | 10,8 | |
| Wiek ≤ 65 lat | 47,7 | 55,0 | 7,2 | |

| | | | |
|--------------|------|------|-----|
| Wiek >65 lat | 46,9 | 72,1 | 4,5 |
|--------------|------|------|-----|

SE – błąd standardowy.

2.3.2 Dane wejściowe dotyczące skuteczności

2.3.2.1 Analiza podstawowa: model Markowa

W wariantcie podstawowym analizy wykorzystującym trójstanowy model Markowa prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania COSMIC-311.

[Redacted content]

[Redacted content]

| I | [Redacted] | | | [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

[Redacted content]

| I | [Redacted] | | | [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

2.3.2.2 Analiza wrażliwości: PSM

Podstawowym źródłem danych na temat przeżycia było badanie COSMIC-311. Odsetek pacjentów i czas spędzony w każdym stanie zdrowia dla modelowania PSM uzyskano przy wykorzystaniu obszaru pod krzywymi (ang. *area under the curves*) przeżycia. Dane wejściowe dotyczące skuteczności dla populacji ogólnej (tj. całkowitej populacji badania, niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leczenie i grupy wiekowej) opisano poniżej.

2.3.2.2.1 Modelowanie PFS

[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]

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.3.3 Śmiertelność

W analizie podstawowej odsetek zgonów jest szacowany na podstawie prawdopodobieństw przejścia między stanami (osobno dla PF i PD). Natomiast do modelowania zgonów w analizie wrażliwości (modelowanie PSM) wykorzystano krzywe PFS i OS. W ramach PSM szacunki śmiertelności pochodzące z krzywych przeżycia (tj. PFS i OS) mogą wprowadzać w błąd, podając niższe wskaźniki śmiertelności niż śmiertelność w populacji ogólnej. Dlatego też, aby dostosować liczbę lub odsetek pacjentów przechodzących do stanu „zgon”, stosowano śmiertelność bazową, dotyczącą populacji ogólnej i określoną na podstawie tablic przeciętnego dalszego trwania życia. Śmiertelność bazową uzyskano z najnowszych tablic trwania życia

dla polskiej populacji (dane GUS) [GUS 2022]. Krzywa śmiertelności w tle została zastosowana do wszystkich stanów zdrowia innych niż zgon w modelu, aby uwzględnić ryzyko śmiertelności związane z wiekiem i płcią z dowolnej przyczyny.

2.3.4 Zdarzenia niepożądane

Decyzję o rodzaju zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu oparto na częstości oraz ciężkości raportowanych zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednym z uwzględnionych schematów terapeutycznych. Uwzględnione zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na wykorzystanie zasobów (ze względu na koszty ich leczenia), jak i na jakość życia.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania kabozantynibu oraz w naturalnym przebiegu choroby (odpowiadający grupie placebo) zaczerpnięto z danych z badania COSMIC-311 (por. Tab. 10). Szczegółowe informacje dotyczące kosztów oraz dekrementu użyteczności zdarzeń niepożądanych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 2.5.4 i 2.4.2.

Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

| Rodzaj zdarzenia | Kabozantynib, % | Placebo, % | Źródło |
|--|-----------------|------------|------------|
| zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | 10,0 | 0,0 | COSMIC-311 |
| nadciśnienie | 9,0 | 3,0 | |
| biegunka | 7,0 | 0,0 | |
| zmęczenie | 8,0 | 0,0 | |
| hipokalcemia | 7,0 | 2,0 | |

2.4 Użyteczności



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

2.4.2 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

[Redacted text]

[Redacted text]

| [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 text]

2.4.3 Użyteczności związane z wiekiem

[REDACTED]

2.5 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym otrzymujących leczenie II rzutu z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Założono, że po objęciu refundacją kabozantynibu w ramach istniejącego programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące. W zakres kosztów ponoszonych w naturalnym przebiegu choroby wchodzi koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.

Dla każdej kategorii kosztów koszty jednostkowe pomnożono przez częstotliwość wykorzystywania różnych zasobów w ramach każdego cyklu w każdym stanie zdrowia, aby uzyskać koszt na cykl na stan zdrowia. Te koszty na cykl zostały następnie pomnożone przez rozkład pacjentów w każdym stanie zdrowia na cykl, aby obliczyć całkowite koszty na cykl i ostatecznie zsumowane dla wszystkich cykli, aby uzyskać koszty całkowite.

2.5.1 Koszt substancji

Kabozantynib nie jest obecnie lekiem refundowanym w analizowanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację w ramach istniejącego programu lekowego B.1119 pt. „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”.

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.5.2 Koszt podania leków w ramach programu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym leczenia zróżnicowanego raka tarczycy, zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [zarządzenie nr 119/2022/DGL]. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 16). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Tym samym, w analizie przyjęto, że koszt diagnostyki i monitorowania terapii stanowi średnią kosztu diagnostyki w pierwszym oraz w drugim i kolejnym roku terapii i wynosi 206,37 PLN miesięcznie.

Tab. 16. Koszt diagnostyki w ramach leczenia w programie lekowym B.119.

| Kod | Nazwa świadczenia | Ryczałt roczny, PLN | Koszt jednego cyklu (1 miesiąca), PLN |
|-----------------|--|---------------------|---------------------------------------|
| 5.08.08.0000152 | Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym - 1 rok terapii | 3 466,40 | 288,87 |
| 5.08.08.0000153 | Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym - 2 i kolejny rok terapii | 1 486,40 | 123,87 |
| | średnia | 2 476,40 | 206,37 |

PLN – polski złoty.

2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej,
- nadciśnienie,
- biegunka,
- zmęczenie,
- hipokalcemia.

W modelu koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono jako koszty jednorazowe (w pierwszym cyklu modelu) i oszacowano jako sumę iloczynów częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 10) oraz jednostkowego kosztu ich leczenia (por. Tab. 17).

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie ankiety dotyczącej zużycia zasobów, przeprowadzonej na potrzeby przygotowania analizy ekonomicznej produktu Cabometyx® we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka nerki [AE Cabometyx 2020]. Podejście to odzwierciedla polską praktykę kliniczną i zostało pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT. W analizie przyjęto, że zdarzenia niepożądane, takie jak hipokalcemia są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z analizy ekonomicznej Cabometyx 2020 i zastosowane w niniejszej analizie.

Tab. 17. Całkowity koszt leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

| Rodzaj zdarzenia | Koszt, PLN |
|--|------------|
| zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej | 769,22 |
| nadciśnienie | 1 474,14 |
| biegunka | 1 507,15 |
| zmęczenie | 225,55 |
| hipokalcemia | 0,00 |

2.5.5 Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki zdrowotnej znacznie wzrastają pod koniec życia ze względu na dużą liczbę wizyt szpitalnych i lekarskich, zwłaszcza w przypadku pacjentów onkologicznych. W niniejszej analizie jako koszt opieki paliatywnej przyjęto, analogicznie do analizy ekonomicznej dla sorafenibu [AE sorafenib 2019], koszt radioterapii paliatywnej stosowanej u chorych z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 95/2022/DSOZ z dnia 27 lipca 2022 r. w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych leczenie szpitalne Teleradioterapia paliatywna może być realizowana w ramach dwóch odrębnych świadczeń: „Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją” (kod świadczenia: 5.07.01.0000059) oraz „Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana” (kod świadczenia: 5.07.01.0000060) [zarządzenie nr 95/2022/DSOZ]. Zgodnie z danymi literaturowymi, w radioterapii paliatywnej najczęściej stosowanym schematem jest podanie dawki całkowitej w dawkach frakcyjnych [Leppert 2012]. W modelu, analogicznie do analizy ekonomicznej dla sorafenibu [AE sorafenib 2019], założono, że u każdego chorego stosowany jest maksymalnie jeden kurs radioterapii paliatywnej.

Tab. 18. Koszt teleradioterapii paliatywnej.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Koszt jednostkowy, PLN |
|-----------------|---|------------------------|
| 5.07.01.0000060 | Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana | 3 551,00 |

PLN – polski złoty

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym (por. Tab. 19 i Tab. 20).

Tab. 19. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

| Założenie/parametr | Wartość w analizie podstawowej |
|----------------------|--|
| Technika analityczna | Analiza kosztów-użyteczności Analiza kosztów-efektywności |

| Założenie/parametr | Wartość w analizie podstawowej |
|----------------------|---|
| Model ekonomiczny | Analiza podstawowa: trójstanowy model Markowa Analiza wrażliwości: PSM długość cyklu: 1 miesiąc |
| Perspektywa analizy | Płatnik publiczny + pacjent |
| Horyzont czasowy | Dożywni (35 lat) |
| | |
| Dyskontowanie | 3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty |
| Korekta połowy cyklu | Uwzględniono w modelu Markowa |
| Próg opłacalności | 175 926 PLN/QALY |

PLN – polski złoty; PSM – *partitioned survival model*; QALY – lata życia skorygowane o jakość;
RSS – mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 20. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Źródło danych |
|--|--------------------------------|---------------|
| Parametry populacyjne (rozdz. 2.3.1) | | |
| Średni wiek, lata (SE) | 65,0 (1,4) | COSMIC-311 |
| Odsetek kobiet, % | 54,0% | COSMIC-311 |
| Skuteczność interwencji (rozdz. 2.3.2) | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| Bezpieczeństwo interwencji, występowanie działań niepożądanych (rozdz. 2.3.4) | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| Parametr | | Wartość w analizie podstawowej | Źródło danych |
|--|---|--------------------------------|----------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 2.4) | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Parametry dotyczące kosztów (rozdz. 2.5) | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Średni miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL, PLN | | 206,37 | zarządzenie nr 91/2022/DGL |
| Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN | zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | 769,22 | AE Cabometyx 2020 |
| | nadciśnienie | 1 474,14 | AE Cabometyx 2020 |
| | biegunka | 1 507,15 | AE Cabometyx 2020 |
| | zmęczenie | 225,55 | AE Cabometyx 2020 |
| | hipokalcemia | 0,00 | Założenia własne |
| Koszt opieki paliatywnej, PLN | | 3 551,00 | zarządzenie nr 3/2022/DSOZ |

PD – postępująca postać choroby; PF – bez progresji choroby; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka; SE – błąd standardowy.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów modelu na jego wyniki. Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmuje testowanie takich parametrów jak horyzont czasowy czy stopy dyskontowania. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości.

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |
|------------------|--------------------------------|--|
| typ modelu | model Markowa | PSM, ekstrapolacja OS dla kabozantynibu i placebo przy użyciu oddzielnych modeli wykładniczych |
| horyzont czasowy | dożywotni | 5 lat |

| Parametr | | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |
|--|---------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | | | 10 lat |
| | | | 20 lat |
| | | | 30 lat |
| stopa dyskontowania | kosztów | 5% | 0% |
| | efektów zdrowotnych | 3,5% | 0% |
| populacja na podstawie wcześniejszego leczenia | | ogólna | wcześniejszy sorafenib |
| | | | wcześniejszy lenwatynib |
| | | | wcześniejszy sorafenib i lenwatynib |
| populacja na podstawie grupy wiekowej | | ogólna | wiek ≤65 lat |
| | | | wiek >65 lat |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] |

AIC – kryterium informacyjne Akaikiego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); OS – przeżycie całkowite; PSM – ang. *partitioned survival model*.

2.7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analiza deterministyczna, w której szacunki punktowe dla każdego parametru zostały użyte do wygenerowania wyników głównych, stanowi analizę pierwotną modelu. Dla porównania kabozantynibu z naturalnym przebiegiem choroby przedstawiono koszty inkrementalne oraz inkrementy QALY i ICUR. Wszystkie analizy deterministyczne są przedstawione z dyskontowaniem w dożywotnim horyzoncie czasu. W Tab. 22 przedstawiono parametry użyte w analizie wrażliwości zarówno w ramach modelu Markowa, jak i modelowania PSM.

Tab. 22. Zestawienie parametrów modelu.

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej (model Markowa) | Wartość w analizie wrażliwości (modelowania PSM) | |
|---|--|--|--------------|
| | | Scenariusz 1 | Scenariusz 2 |
| perspektywa | płatnika (NFZ; tożsama z perspektywą wspólną) | | |
| dlugość cyklu | 1 miesiąc | | |
| horizont czasowy | dożywni | | |
| korekta połowy cyklu | tak | nie | |
| stopa dyskontowania | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| użyteczności | użyteczności według stanów zdrowia | | |
| użyteczności związane z wiekiem | uwzględniono | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanых | nie uwzględniono | | |
| spadek jakości życia opiekunów oraz wpływ okresu tuż przed końcem życia | nie uwzględniono | | |

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej (model Markowa) | Wartość w analizie wrażliwości (modelowania PSM) | |
|------------------|--|--|--------------|
| | | Scenariusz 1 | Scenariusz 2 |
| śmiertelność tta | n.d. | tak | tak |

KAB – kabozantynib; [redacted]; n.d. – nie dotyczy; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PSM – ang. *partitioned survival model*; [redacted]; TTD – czas do przerwania leczenia.

Analizy DSA przeprowadzono przez zmianę jednego parametru na raz (tj. jednokierunkowa analiza wrażliwości; OWSA, ang. *one-way sensitivity analyses*) i ocenę późniejszego wpływu na wyniki. [REDACTED]

2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W przeciwieństwie do DSA, PSA wykonuje stymulację jednocześnie dla wszystkich wybranych parametrów analizy ekonomicznej. Losowania powtarzane są wielokrotnie, a wynik analizy zostaje zapisany po każdym losowaniu. [REDACTED]

[Redacted text block]

2.8 Walidacja modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

W [redacted] przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

3.3 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

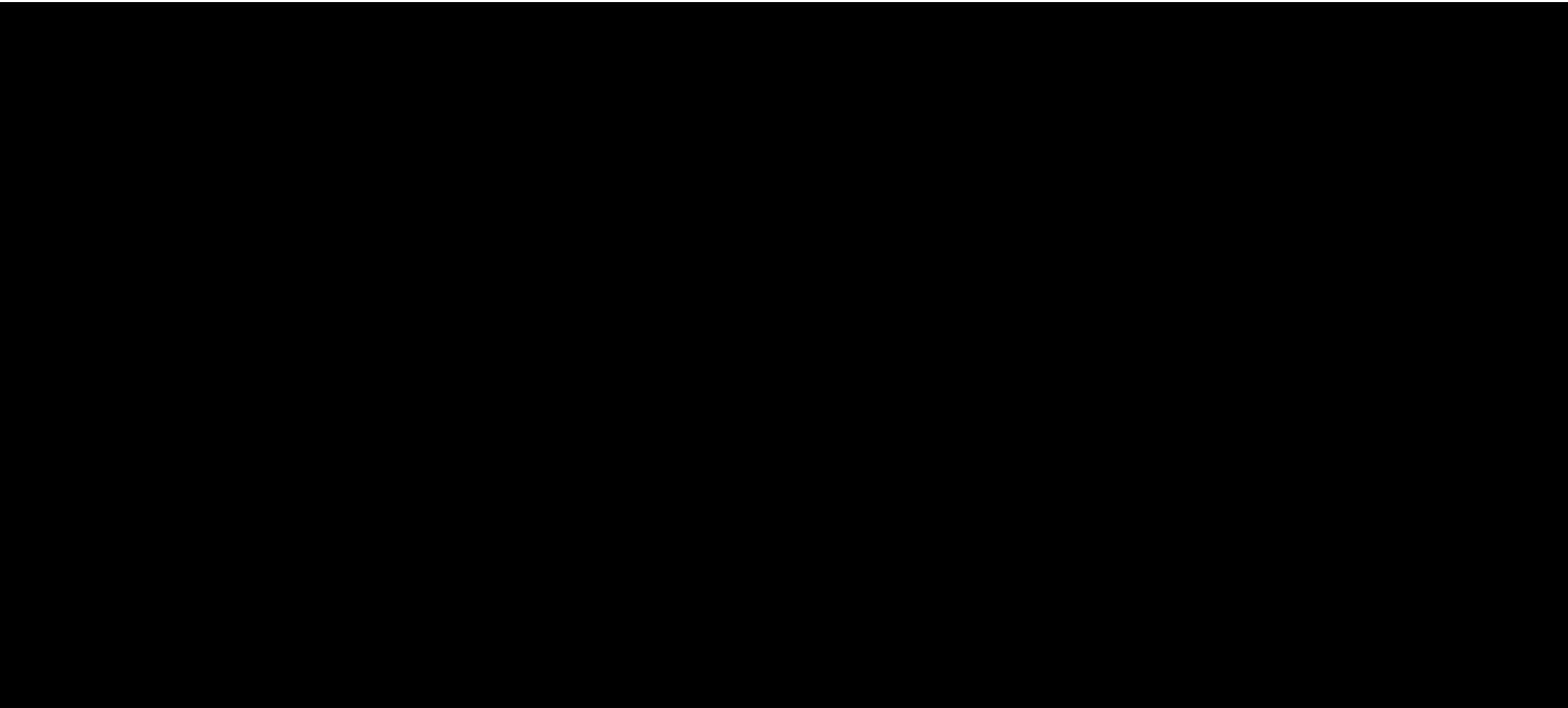
[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



4 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy związane jest z możliwością zmiany leczenia po progresji choroby w badaniu COSMIC-311 oraz ograniczoną obserwacją chorych po progresji. Jedną z ważnych konsekwencji tych czynników było to, że korzyść OS dla kabozantynibu jest prawdopodobnie niedoszacowana, [REDACTED]. Niemniej należy zaznaczyć, że pod tym względem niniejsza analiza powinna być postrzegana jako konserwatywna.

Dodatkowo, użyteczności oparte na danych z badania COSMIC-311 nie były w stanie odpowiednio uchwycić wpływu progresji choroby i budzą wątpliwości co do wiarygodności klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, wpływ niepewności niniejszego parametru testowano w ramach analizy wrażliwości.

5 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania kabozantynibu (Cabometyx[®]) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego w populacji pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Oceny dokonano w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby ze względu na brak technologii opcjonalnej refundowanej obecnie w Polsce.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Cabometyx[®], w następujących prezentacjach:

- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 20 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003947,
- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 40 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003954,
- Cabometyx[®], tabletki powlekane, 60 mg, 30 szt., kod EAN 03582186003961.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 365, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat stóp dyskontowania, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych. Analizę przeprowadzono w 35-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame. [REDACTED]

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, kabozantynib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad naturalnym przebiegiem choroby (który odpowiada w badaniu klinicznym COSMIC-311 pacjentom przyjmującym placebo) w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W analizie CUA wydłużenie życia z obniżoną jakością jest oceniane jako mniej ważne niż wydłużenie życia w pełnym zdrowiu, co może stać w sprzeczności z odbiorem społecznym i preferencją równości, wg których należy przede wszystkim dbać o interes grup bardziej chorych. Uwzględniając ten fakt, oraz biorąc pod uwagę, że jakość życia u pacjentów onkologicznych jest obniżona, wykonano także analizę kosztów-efektywności, w której miarą efektu były uzyskane lata życia (LYG). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

Badanie COSMIC-311 wskazują, że czas przeżycia bez progresji we wnioskowanej populacji jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących kabozantynib w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby, [REDACTED]

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych [Bae 2014].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, wprowadzenie refundacji Cabometyx® (kabozantynib) przyczyni się do zaspokojenia, przez jedyną możliwą i rekomendowaną opcję terapeutyczną, niezadresowanej potrzeby medycznej.

7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących cabozantinibu w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 27 i Tab. 28.

Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 10.08.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-----------|
| #1 | cabozantinib | 1 385 |
| #2 | Cometriq | 1 385 |
| #3 | XL 184 | 1 398 |
| #4 | XL184 cpd | 1 385 |
| #5 | XL-184 | 1 398 |
| #6 | BMS 907351 | 1 386 |
| #7 | BMS907351 | 1 386 |
| #8 | BMS-907351 | 1 386 |
| #9 | Cabometyx | 1 386 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 1 399 |
| #11 | Economics[MeSH Terms] | 647 932 |
| #12 | Economic*[Text Word] | 761 446 |
| #13 | cost*[Text Word] | 833 475 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 1 536 123 |
| #15 | #10 AND #14 | 43 |

Tab. 28. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 10.08.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #1 | cabozantinib | 442 |
| #2 | Cometriq | 5 |
| #3 | XL 184 | 72 |
| #4 | XL184 cpd | 0 |
| #5 | XL-184 | 3 |
| #6 | BMS 907351 | 3 |
| #7 | BMS907351 | 1 |
| #8 | BMS-907351 | 3 |
| #9 | Cabometyx | 12 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 513 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|---------|
| #11 | MeSH descriptor: [Economics] explode all trees | 13 763 |
| #12 | Economic* | 36 127 |
| #13 | cost* | 92 970 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 107 094 |
| #15 | #10 AND #14 | 41 |
| | Cochrane Reviews | 20 |
| | Cochrane Protocols | 2 |
| | Trials | 19 |

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca kabozantynibu,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

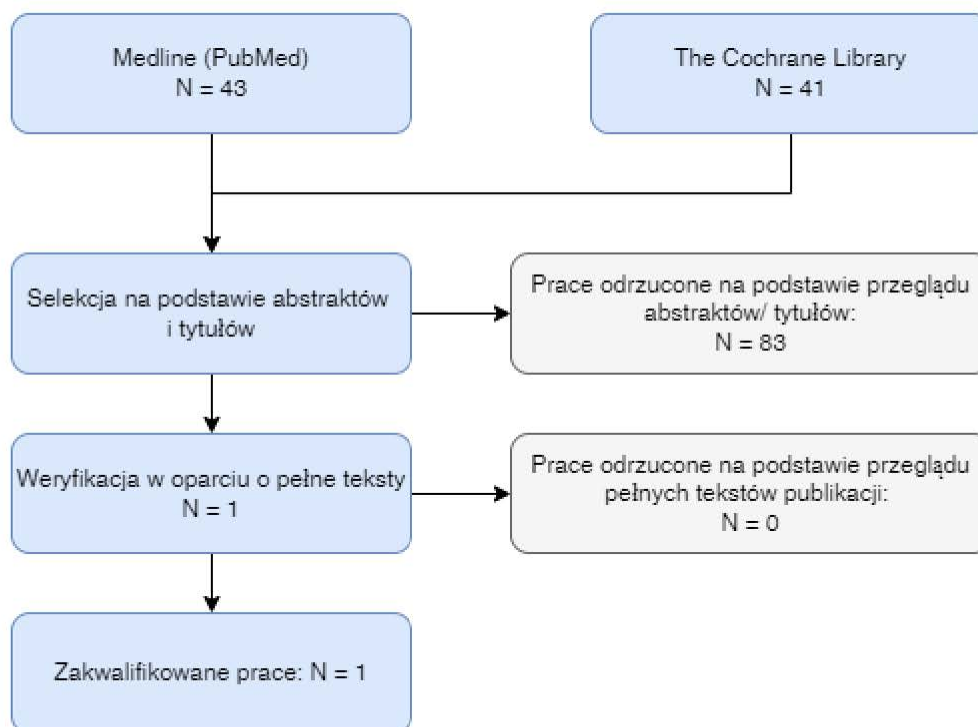
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 84 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano jedno opracowanie, którego pełny tekst poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnego tekstu publikacji, została ona włączona do analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę ekonomiczną. Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono niżej (por. Tab. 29). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 14).

Rys. 14. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 29) do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 29. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|------------|--|
| 1 | Shi 2022 | Shi B., Ma W., Pan H., Shi Y., Zhang H., Xing S. Cost-Effectiveness of Apatinib and Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13: 860615. |

7.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

W opracowaniu Shi 2022, przedstawiono ocenę opłacalności stosowania apatynibu i kabozantynibu w leczeniu opornego na jod radioaktywny zróżnicowanego raka tarczycy w Chinach.

Analizę oparto na modelu PS (ang. *partitioned survival*) zaimplementowanym w programie TreeAge Pro 2020. Stany zdrowia ujęte w opracowaniu obejmowały chorobę bez progresji (PFD), chorobę postępującą (PD) i zgon. Badanie przeprowadzono w 4-tygodniowych cyklach w 10 letnim horyzoncie czasu.

W modelu modelowano krzywe PFS i OS z badania COSMIC-311 dla kabozantynibu oraz z badania REALITY dla apatynibu. W modelu uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne,

które obejmowały koszty leków, koszty monitorowania leczenia, zarządzania zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, najlepszej opieki podtrzymującej i terminalnej. Dane na temat użyteczności zaczerpnięto z publikacji Fordham 2015, w którym oszacowano wartości użyteczności na poziomie 0,8 i 0,5 odpowiednio dla stanu PFD i PD. Założono, że dekrement użyteczności wśród pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wynosi 0,25 i dla wygody obliczeń przyjęto, że wszystkie te zdarzenia wystąpią w pierwszym cyklu modelu.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były: koszt całkowity, koszt leków, uzyskane lata życia (LY), lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER).

Wyniki z opracowania Shi 2022 przedstawiono poniżej (por. Tab. 30).

Tab. 30. Wyniki z opracowania Shi 2022.

| Punkt końcowy | Kabozantynib | Placebo | Inkrement |
|----------------------|--------------|---------|---------------------|
| Koszt całkowity, CNY | 630 129 | 274 515 | 355 614 |
| Koszt leków, CNY | 462 740 | 159 627 | 303 133 |
| LY | 2,77 | 1,85 | 0,92 |
| QALY | 1,78 | 1,00 | 0,79 |
| ICER, costs per QALY | | | ¥452 325 (\$65 554) |

CNY/¥ – juan chiński; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY – lata życia; QALY – rok życia skorygowany o jakość; \$ – dolar amerykański.

W odnalezionej analizie ekonomicznej terapię kabozantynibem porównywano do placebo. Analiza wykazała, że w oparciu o aktualne dowody kabozantynib może nie być opłacalny z punktu widzenia chińskiego systemu opieki zdrowotnej u pacjentów z opornym na jod radioaktywny zróżnicowanym rakiem tarczycy i uzasadnione jest obniżenie jego ceny.

8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 12.08.2022 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 12.08.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|-----------|
| #1 | (carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adeno-carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) | 5 312 958 |
| #2 | Thyroid | 245 174 |
| #3 | #1 AND #2 | 103 456 |
| #4 | Neoplasm, Thyroid | 79 686 |
| #5 | Thyroid Neoplasm | 79 686 |
| #6 | Neoplasms, Thyroid | 78 524 |
| #7 | Thyroid Carcinoma | 85 246 |
| #8 | Carcinoma, Thyroid | 85 246 |
| #9 | Carcinomas, Thyroid | 79 599 |
| #10 | Thyroid Carcinomas | 79 599 |
| #11 | Cancer of Thyroid | 91 334 |
| #12 | Thyroid Cancers | 80 819 |
| #13 | Thyroid Cancer | 91 334 |
| #14 | Cancer, Thyroid | 91 334 |
| #15 | Cancers, Thyroid | 80 819 |
| #16 | Cancer of the Thyroid | 91 334 |
| #17 | Thyroid Adenoma | 79 910 |
| #18 | Adenoma, Thyroid | 79 910 |
| #19 | Adenomas, Thyroid | 79 167 |
| #20 | Thyroid Adenomas | 79 167 |
| #21 | TC | 112 234 |
| #22 | #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 | 213 665 |
| #23 | "health state* utilit*" OR QALY or EQ-5D or TTO | 33 527 |
| #24 | #22 AND #23 | 179 |

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,

- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia w zróżnicowanym raku tarczycy:
 - choroba bez progresji,
 - postępująca postać choroby,
 - zgon.
- publikacje pełnotekstowe,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z rakiem tarczycy.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

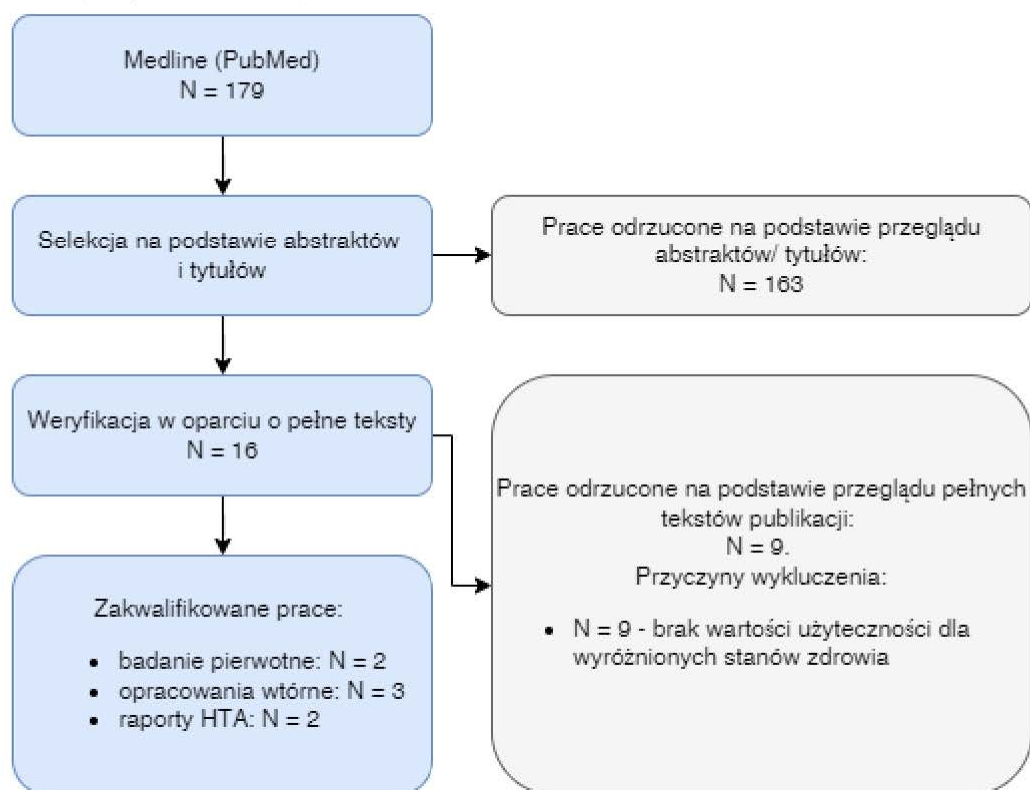
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 179 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 16 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, dziewięć zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe siedem prac włączono do przeglądu. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 32. i Tab. 33.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 15)

Rys. 15. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 32) oraz wykluczonych (por. Tab. 33) z przeglądu użyteczności.

Tab. 32. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|--------------|---|
| 1. | Fleeman 2020 | Fleeman N., Houten R., Bagust A., Richardson M. et al. Lenwatynib and so-rafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2020; 24(2): 1-180. |
| 2. | Fordham 2015 | Fordham B. A., Kerr C., de Freitas H. M., Lloyd A. J. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2015; 9:1561-1572. |
| 3. | Houten 2021 | Houten R., Fleeman N., Kotas E., Boland A. et al. A systematic review of health state utility values for thyroid cancer. <i>Qual Life Res.</i> 2021; 30(3): 675-702. |
| 4. | Kerr 2014 | Kerr C., Fordham B., de Freitas H. M., Pelletier C. L. et al. Health State Utility Valuation in Radio-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC). <i>Value Health.</i> 2014; 17(7): A646. |
| 5. | Shi 2022 | Shi B., Ma W., Pan H., Shi Y. et al. Cost-Effectiveness of Apatinib and Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Front Pharmacol.</i> 2022; 13:860615. |
| 6. | Wilson 2017 | Wilson L., Huang W., Chen L., Ting J. et al. Cost Effectiveness of Len-watynib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Dif-ferentiated Thyroid Cancer. <i>Thyroid.</i> 2017; 27(8): 1043-1052. |

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|--------------|--|
| 7. | Zoratti 2019 | Zoratti M. J., Zhou T., Chan K., Levine O. et al. Health Utility Book (HUB)-Cancer: Protocol for a Systematic Literature Review of Health State Utility Values in Cancer. <i>MDM Policy Pract.</i> 2019; 4(2): 2381468319852594. |

Tab. 33. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

| Nr | Publikacja | Przyczyna wykluczenia |
|----|--|---|
| 1. | Borget I., Bonastre J., Catargi B., Déandréis D. et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2015; 33(26): 2885-2892. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 2. | Gallop K., Kerr C., Simmons S., Mclver B. 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. <i>Qual Life Res.</i> 2015; 24(2): 325-338. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 3. | Lubitz C. C., De Gregorio L., Fingeret A. L., Economopoulos K. P. et al. Measurement and Variation in Estimation of Quality of Life Effects of Patients Undergoing Treatment for Papillary Thyroid Carcinoma. <i>Thyroid.</i> 2017; 27(2): 197-206. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 4. | McIntyre C., Jacques T., Palazzo F., Farnell K. et al. Quality of life in differentiated thyroid cancer. <i>Int J Surg.</i> 2018; 50: 133-136. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 5. | Nervo A., Ragni A., Piovesan A., Marica V. et al. Quality of Life during Treatment with Lenwatynib for Thyroid Cancer: The Patients' Perspective beyond the Medical Evaluation. <i>Eur Thyroid J.</i> 2021; 10(1): 65-71. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 6. | Wang T. S., Roman S. A., Sosa J. A. Differentiated thyroid cancer: an update. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2011; 23(1): 7-12. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 7. | Wu J. X., Beni C. E., Zanooco K. A., Sturgeon C. et al. Cost-Effectiveness of Long-Term Every Three-Year Versus Annual Postoperative Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. <i>Thyroid.</i> 2015; 25(7): 797-803. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 8. | Zanooco K., Elaraj D., Sturgeon C. Routine prophylactic central neck dissection for low-risk papillary thyroid cancer: a cost-effectiveness analysis. <i>Surgery.</i> 2013; 154(6): 1148-1155; discussion 1154-1145. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |
| 9. | Zeng X., Sui M., Liu B., Yang H. et al. Measurement Properties of the EQ-5D-5L and EQ-5D-3L in Six Commonly Diagnosed Cancers. <i>Patient.</i> 2021; 14(2): 209-222. | Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia. |

8.3 Omówienie włączonych prac

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 34). Dwie z trzech odnalezionych analiz ekonomicznych bazowały na wartościach użyteczności zaczerpniętych z publikacji Fordham 2015.

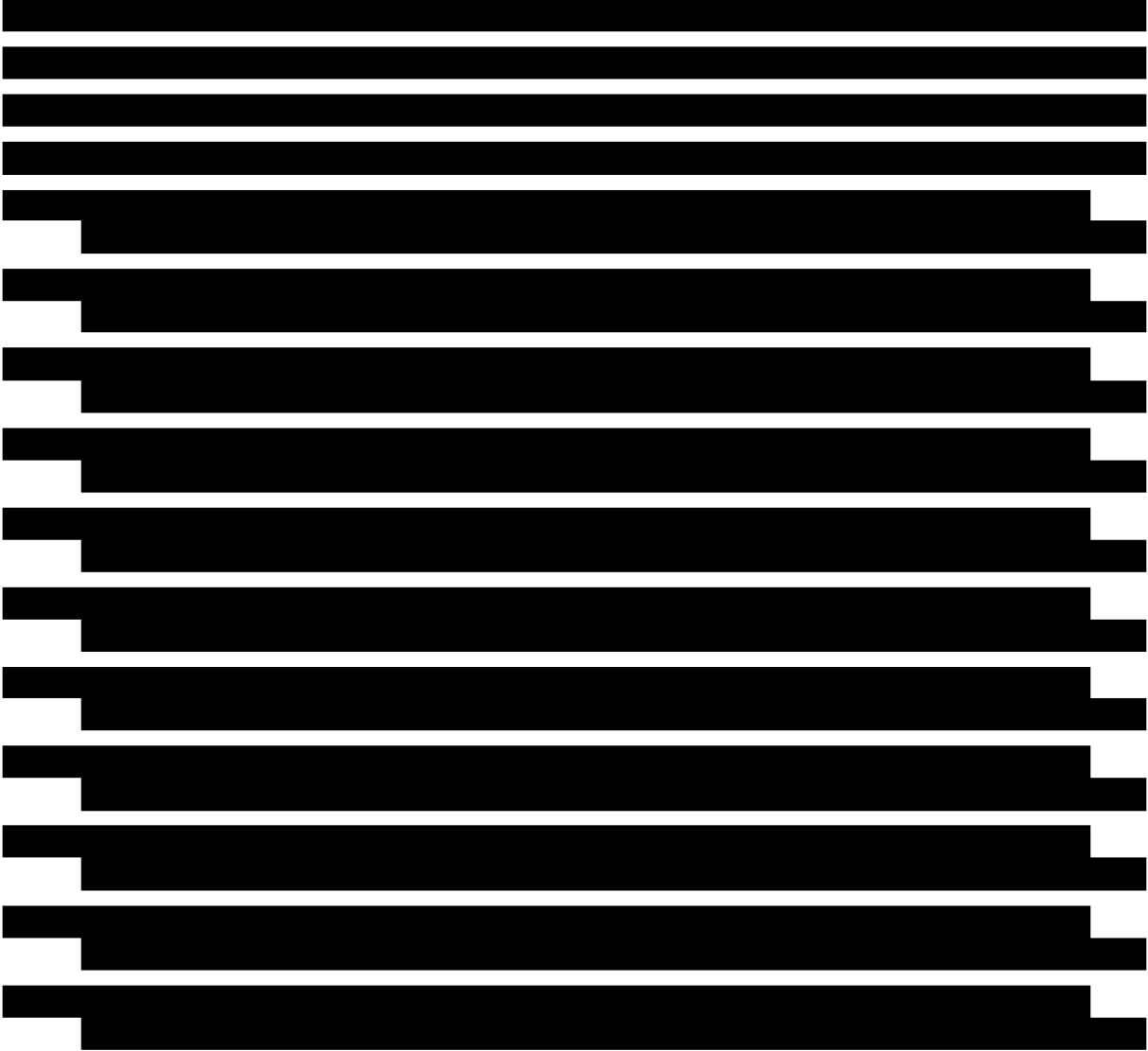
Tab. 34. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

| Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|--------------------------|--|--|--|
| Fleeman 2020 | Populacja: Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania lenwatynibu i sorafe-nibu w populacji chorych z RR-DTC. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności raportowane w badaniu DECISION, kwestionariusz EQ-5D. | Choroba bez progresji: 0,72 (SE 0,08) w grupie LEN oraz SOR; : 0,8 (SE 0,07) w grupie placebo Progresja choroby: 0,64 (SE 0,06) we wszystkich grupach | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |
| Fordham 2015 i Kerr 2014 | Populacja: Badanie w-nietowe mające na celu oszacowanie użyteczności stanu zdrowia u osób z RR-DTC. Metoda pomiaru użyteczności: Kwestionariusz EQ-5D-3L, TTO. | Choroba bez progresji: 0,86 (95% CI: 0,83; 0,90), 0,87 (0,84; 0,91) Progresja choroby: 0,49 (0,40; 0,59) unadjusted, 0,52 (0,43; 0,62) adjusted | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |
| Houten 2021 | Populacja: Przegląd systematyczny mający na celu zebranie wartości użyteczności stanu zdrowia u osób z TC. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla analizowanych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury [Fordham 2015]; EQ-5D, TTO, SG. | Choroba bez progresji: 0,80 (SD 0,19) Progresja choroby: 0,50 (SD 0,28) | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |
| Shi 2022 | Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca opłacalność apatinibu i kabozantynibu w leczeniu chorych z RR-DTC w Chinach. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla analizowanych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury [Fordham 2015]. | Choroba bez progresji: 0,80 (0,77-0,84) Progresja choroby: 0,50 (0,45-0,56) Dekrement użyteczności związany z AE: 0,25 (0,21-0,35) | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |

| Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|--------------|--|---|--|
| Wilson 2017 | <p>Populacja: Analiza ekonomiczna oceniająca opłacalność stosowania lenwatynibu i sorafenibu w populacji chorych z RR-DTC.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla analizowanych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury [Fordham 2015].</p> | <p>Choroba bez progresji: 0,50 (0,38-0,63)</p> <p>Progresja choroby: 0,45 (0,34-0,56)</p> | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |
| Zaratti 2019 | <p>Populacja: Przegląd systematyczny mający na celu zebranie wartości użyteczności stanu zdrowia u osób z TC.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla analizowanych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury [Fordham 2015].</p> | <p>Choroba bez progresji: 0,80 (95% CI: 0,77; 0,84)</p> <p>Progresja choroby: 0,50 (95% CI: 0,45; 0,56)</p> | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu: chorobę bez progresji i postępująca postać choroby. |

AE – zdarzenia niepożądane; CI – przedział ufności; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D; LEN – lenwatynib; SE – błąd standardowy; SG – ang. *standard gamble*; SOR – sorafenib; TTO – ang. *time trade-off*.

Spis rysunków



Spis tabel

[Redacted content]

Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 10.08.2022 r. 52

| | |
|---|----|
| Tab. 28. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 10.08.2022 r. | 52 |
| Tab. 29. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. | 54 |
| Tab. 30. Wyniki z opracowania Shi 2022. | 55 |
| Tab. 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 12.08.2022 r. | 56 |
| Tab. 32. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności. | 58 |
| Tab. 33. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności. | 59 |
| Tab. 34. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego. | 60 |

Bibliografia

- AE sorafenib 2019** Analiza ekonomiczna do zlecenia 293/2019. Nexavar® (sorafenib) w leczeniu postępującego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, opornego na leczenie jodem radioaktywnym: (brodawkowatego, pęcherzykowatego, oksyfilnego (z komórek Hürthle'a)). Kraków, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Cabometyx 2022** Tabor B., Jakubczyk M., Niewada M. Cabometyx® (kabozantinib) w leczeniu pacjentów z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym po nieskutecznym leczeniu sorafenibem lub lenwatinibem. Analiza problemu decyzyjnego. 2022.
- Ara 2010** Ara R., Brazier J. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5): 509-18.
- Bae 2014** Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *Journal of Managed Care Pharmacy* 2014. 20(11), 1086-1092.
- COSMIC-311** Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J. et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(8):1126-1138.
- Fordham 2015** Fordham B.A., Kerr C., de Freitas H.M., Lloyd A.J., Johnston K., Pelletier C.L., Tremblay G., Forsythe A., McIver B., Cohen E.E. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9: 1561-72.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. GUS. Tablice trwania życia 2021 rok. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, ostatni dostęp: 2022.08.08
- Hernandez-Alavy 2017** Hernández-Alava M., Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ*. 2017;55: 139-152.
- Kerr 2014** Kerr C., Fordham B., de Freitas H.M., Pelletier C.L., Lloyd A. Health State Utility Valuation in Radio-iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC). *Value Health*. 2014;17(7): A646.
- Kim 2020** Kim J.J., McFarlane T., Tully S., Wong W.W.L. Lenwatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. *Oncologist*. 2020;25(3): e512-e519.
- Komunikat Prezesa AOTMiT 2022** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 28 października 2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>, ostatni dostęp: 2022.11.03
- Leppert 2012** Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2012; 3: 122-136.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia->

| | |
|------------------------------------|--|
| | 20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r, ostatni dostęp: 2023.05.17. |
| Rozporządzenie MZ 2021 | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. |
| Stopeck 2012 | Stopeck A., Rader M., Henry D., Danese M., Halperin M., Cong Z., Qian Y., Dansey R., Chung K. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(4): 712-23. |
| TA535 | Fleeman, N. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. <i>BMC cancer</i> 19, 1-16 (2019). |
| Ustawa refundacyjna 2011 | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) |
| zarządzenie nr 95/2022/DSOZ | Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 27.07.2022 r. w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-952022dsoz,7549.html , ostatni dostęp: 2022.10.24. |
| zarządzenie nr 119/2022/DGL | Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 22.09.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192022dgl,7569.html , ostatni dostęp: 2022.10.24. |