

**Aksytynib (Inlyta®)
w II linii leczenia zaawansowanego raka
nerkowokomórkowego**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2012

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Patrycja Przęda-Machno
patrycja.przada@pfizer.com
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: (22) 335 61 00

[REDACTED]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania aksytynibu (Inlyta®, AXI, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego Pfizer Polska Sp. z o.o.) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, w porównaniu z sorafenibem (SOR) i ewerolimusem (EVE).

[REDACTED]

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta leku. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowanych terapii w II linii leczenia RCC.

Struktura i parametry analizy

W celu ekonomicznej oceny stosowania aksytynibu w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego w Polsce zastosowano model Markowa. Parametry modelu Markowa były oparte na danych z badań klinicznych, opublikowanych danych literaturowych, wewnętrznych danych Zleceniodawcy oraz danych uzyskanych w drodze badania ankietowego (dane dotyczące zużycia zasobów medycznych w warunkach polskich). Dawkowanie aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych, a względną intensywność dawkowania przyjęto w oparciu o badania AXIS i RECORD-1.

[REDACTED]

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz lata życia (LYG) i lata życia wolne od progresji choroby (PFLY).

Aksytynib z sorafenibem i ewerolimusem porównywano w populacji chorych nieskutecznie leczonych I linią terapii niezależnie od stosowanego leczenia (całkowita populacja badania AXIS).

Horyzont czasowy odpowiadał czasowi trwania życia chorych (horyzont dożywotni).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w scenariuszu podstawowym przeprowadzono deterministyczne i probabilistyczne analizy wrażliwości.

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

aksytynib, II linia leczenia, rak nerkowokomórkowy, analiza ekonomiczna

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Streszczenie | 4 |
| Słowa kluczowe | 7 |
| Spis treści | 8 |
| Skróty i akronimy | 10 |
| 1 Cel raportu | 11 |
| 2 Strategia analityczna | 13 |
| 3 Perspektywa | 15 |
| 4 Horyzont czasowy | 16 |
| 5 Technika analityczna | 17 |
| 6 Model ekonomiczny | 18 |
| 6.1 Opis modelu | 18 |
| 6.2 Populacja docelowa | 22 |
| 6.3 Parametry | 23 |
| 6.3.1 Skuteczność | 23 |
| 6.3.1.1 Aktytytib w porównaniu z sorafenibem | 24 |
| 6.3.1.2 Aktytytib w porównaniu z ewerolimusem | 26 |
| 6.3.1.3 Podsumowanie | 28 |
| 6.3.2 Użyteczność | 29 |
| 6.3.3 Dawkowanie | 31 |
| 6.3.4 Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem | 32 |
| 6.3.5 Zużycie zasobów i koszty | 33 |
| 6.3.5.1 Leczenie II linii | 35 |
| 6.3.5.1.1 Koszty chemioterapii | 35 |
| 6.3.5.1.2 Koszty standardowego monitorowania chorego przed progresją choroby | 38 |
| 6.3.5.1.3 Koszt leczenia działań niepożądanych | 40 |
| 6.3.5.2 Po progresji – III linia leczenia | 41 |
| 6.3.5.2.1 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) | 41 |
| 6.3.5.2.2 Standardowe monitorowanie po progresji choroby | 42 |
| 6.3.5.2.3 Opieka u schyłku życia | 45 |

| | | |
|-----------------------------|--|------------|
| 6.3.5.3 | Zestawienie kosztów | 46 |
| 6.3.6 | Podsumowanie parametrów | 47 |
| 6.4 | Dyskontowanie | 49 |
| 6.5 | Walidacja modelu..... | 49 |
| 6.5.1 | Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych..... | 49 |
| 6.5.2 | Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych..... | 51 |
| 6.6 | Analiza wrażliwości | 54 |
| 7 | Wyniki | 59 |
| 7.1 | Analiza podstawowa – perspektywa NFZ | 60 |
| | █ ██████████ | 66 |
| | █ ██████████ | 66 |
| 7.2 | Analiza uzupełniająca – perspektywa NFZ | 69 |
| | █ ██████████ | 72 |
| 7.2.2 | Analiza wrażliwości | 73 |
| 8 | Analiza progowa | 76 |
| | █ ██████████ | 77 |
| | █ ██████████ | 79 |
| | █ ██████████ | 80 |
| 10 | Dyskusja..... | 83 |
| 11 | Ograniczenia..... | 87 |
| 12 | Wyniki końcowe..... | 90 |
| 13 | Podsumowanie i wnioski..... | 93 |
| Aneks 1..... | | 94 |
| | ██████████ | 106 |
| Aneks 3..... | | 120 |
| Aneks 4..... | | 124 |
| Spis tabel..... | | 136 |
| Spis ilustracji..... | | 139 |
| Piśmiennictwo | | 140 |

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| 95% CI | 95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AXI | aksytynib |
| BC | scenariusz podstawowy analizy (ang. <i>base case</i>) |
| BSC | najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DN | działanie niepożądane |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EVE | ewerolimus |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>) |
| IRC | niezależny komitet (ang. <i>independent committee review</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| MSKCC | <i>Memorial Sloan-Ketting Cancer Center</i> |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| PFLY | lata życia wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free life-years</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>) |
| POZ | Podstawowa Opieka Zdrowotna |
| QALY | lata życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality adjusted life-years</i>) |
| RCC | rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>) |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SOR | sorafenib |

1 Cel raportu

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania aksytynibu (Inlyta®, AXI, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego Pfizer Polska Sp. z o.o.) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, w porównaniu z sorafenibem (SOR) i ewerolimusem (EVE).

Wybór komparatorów podyktowany był polskimi i międzynarodowymi wytycznymi oraz odnalezionymi Rekomendacjami Rady Konsultacyjnej i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Leczenie raka nerki jest finansowane w ramach programu lekowego zgodnie z załącznikiem B.10. do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r., dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.¹

Program lekowy obejmuje stosowanie sunitynibu w przypadku braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego (I linia), sorafenibu w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowanego przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa (II linia) oraz ewerolimusu w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia).¹

27 stycznia 2012 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and drug Administration*, FDA) zatwierdziła aksytynib w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii.²

W dniu 3 września 2012 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie produktu Inlyta® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) zatwierdziła aksytynib w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.³

Leczenie aksytynibem nie jest obecnie finansowane w Polsce i lek nie jest dostępny dla chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Problem decyzyjny, zdefiniowany według schematu PICO* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------|---|
| populacja (P) | dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną |
| interwencja (I) | aksytynib (Inlyta®, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego Pfizer Polska Sp. z o.o.) |
| komparator (C) | <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib (Nexavar®, Bayer), • ewerolimus (Afinitor®, Novartis) |
| perspektywa | płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia* |
| horyzont czasowy | dożywotni horyzont analizy (do 15 lat) |
| parametry | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i bezpieczeństwo: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych • użyteczność stanów zdrowia • koszty: bezpośrednie koszty medyczne ustalone na podstawie badania ankietowego skierowanego do polskiego specjalisty w dziedzinie onkologii |
| wyniki (O) | <ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY), • koszt dodatkowego roku życia bez progresji choroby (PLN/PFLY), • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG) |

LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*); PFLY – lata życia wolne od progresji choroby (ang. *progression-free life-years*); QALY – lata życia w pełnym zdrowiu (ang. *quality-adjusted life-years*).

* dodatkowo połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, wynik (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Strategia analityczna

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

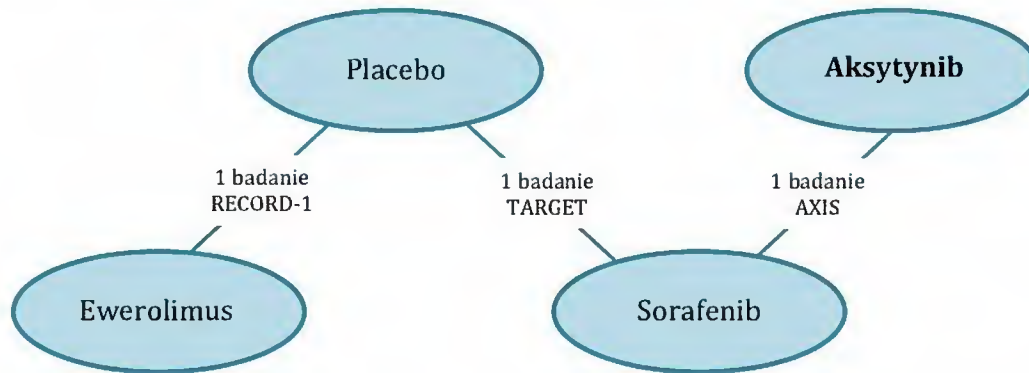
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ryc. 1. Schemat porównania pośredniego aktytynibu z ewerolimusem.



W modelu uwzględniono trzy stany zdrowotne, a wyniki przedstawiono w postaci QALY (lata życia w pełnym zdrowiu, lata życia skorygowane o jakość, ang. *quality adjusted life-years*), LYG (zyskane lata życia, ang. *life years gained*) i PFLY (lata życia wolne od progresji choroby, ang. *progression-free life-years*). Za długość cyklu przyjęto 28 dni w celu odzwierciedlenia zalecanego schematu leczenia.

W modelu przeprowadzono analizę przeżycia, a wyniki ekstrapolowano poza horyzont badań klinicznych – ekstrapolowano krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*). Wykorzystano parametryczne modele przeżycia dla poszczególnych populacji chorych – testowane krzywe przeżycia modelowano łącznie dla każdej pary ramion i osobno dla każdego ramienia.



3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1)⁷ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁸ „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo jako wariant analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie (np. utraconej produktywności) ze względu na postać choroby – zaawansowany nowotwór u osób starszych, z krótką oczekiwaną długością życia oraz brak szczegółowych danych.

4 Horyzont czasowy

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5 Technika analityczna

Ocena ekonomiczna składa się z dwóch typów analiz: kosztów-żyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA, ponieważ spodziewany jest wpływ aksytynibu na jakość życia chorych) i kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA). W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz dodatkowo w postaci lat życia wolnych od progresji choroby (PFLY). W CEA wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG). Wyniki CUA i CEA przedstawiono odpowiednio w postaci inkrementalnych współczynników kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) i efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).



W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Przedstawiono również wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA).



6 Model ekonomiczny

[Redacted text block]

6.1 Opis modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

‡ Ekspert kliniczny wskazał, że wszyscy chorzy po leczeniu II linii będą dostawali BSC i żaden chory nie otrzyma leczenia aktywnego.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Parametry wyjściowe

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu zyskanych lat życia (inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności) w przypadku analizy kosztów-efektywności oraz kosztu zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) w przypadku analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci kosztu zyskanych lat życia bez progresji choroby (analiza kosztów-efektywności).

Założenia

Do najważniejszych założeń przyjętych w modelu (ze względu na brak wystarczających danych) należą:

- W celu wykonania porównania pośredniego (AXI vs EVE) założono, że populacja w badaniach AXIS i RECORD-1 (oraz TARGET) jest porównywalna (brak heterogeniczności).
- Założono, że wyniki ekstrapolowane poza okres obserwacji badania klinicznego przedstawiają wiarygodne oszacowania rzeczywistych wyników. Wyniki modelowane są poprzez użycie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera.
- Nie modelowano indywidualnych zmian dawkowania leków. Wykorzystano raportowaną w badaniach klinicznych intensywność dawki. Względna intensywność dawki w modelu wynosi: 102% dla AXI, 80,1% dla SOR i 91,8% dla EVE.
- W modelu uwzględniono DN związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia, dla których oczekuje się, że będą miały duży wpływ na zużycie zasobów w warunkach praktyki klinicznej (DN 3. lub 4. stopnia występujące u >5% chorych w badaniach).
- Koszty opieki niezwiązanej z RCC z przerzutami nie zostały uwzględnione.
- Zużycie zasobów związanych ze standardowym monitorowaniem chorych w zależności od fazy choroby, BSC, z leczeniem DN i opieką terminalną mają odzwierciedlać praktykę kliniczną w odniesieniu do przeciętnego chorego na RCC w Polsce.
- Koszty jednostkowe użyte w modelu są kosztami obowiązującymi w Polsce na listopad 2012 r.
- Przyjęto 5% stopę dyskontową na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne (analiza podstawowa).

6.2 Populacja docelowa

Docelową populację w modelu stanowią dorośli chorzy na RCC z przerzutami po 1 wcześniejszym aktywnym leczeniu. Przyjęto, że hipotetyczna kohorta chorych wchodzących do modelu ma być reprezentatywna dla populacji z badania AXIS.

Do głównych kryteriów włączenia do badania należą:⁴

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym;
- choroba mierzalna i choroba postępująca zgodnie z *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, wersja 1.0; opis w rozdz. 13.4.1 w analizie klinicznej – patrz [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] po 1 wcześniejszym leczeniu systemowym I linii w RCC z przerzutami (zawierającym co najmniej 1 z następujących terapii: sunitynib, bewacizumab + IFN- α , temsirolimus lub cytokina);
- prawidłowa czynność narządu;
- wiek ≥ 18 roku życia (≥ 20 roku życia w Japonii);
- stan sprawności wg ECOG 0 lub 1;
- oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.;
- co najmniej 2 tygodnie od zakończenia leczenia I linii (co najmniej 4 tygodnie od zakończenia leczenia bewacyzumabem i interferonem α), radioterapii lub zabiegu chirurgicznego;
- brak dowodów wcześniejszego niekontrolowanego nadciśnienia.

Szczegółowa charakterystyka chorych włączonych do badania AXIS została przedstawiona w analizie klinicznej (patrz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ jedynie 10% chorych stanowili chorzy leczeni II linią po sunitynibie (mniej niż 50 chorych); brak jest danych odnośnie wcześniejszego leczenia cytokiną w badaniu RECORD-1.

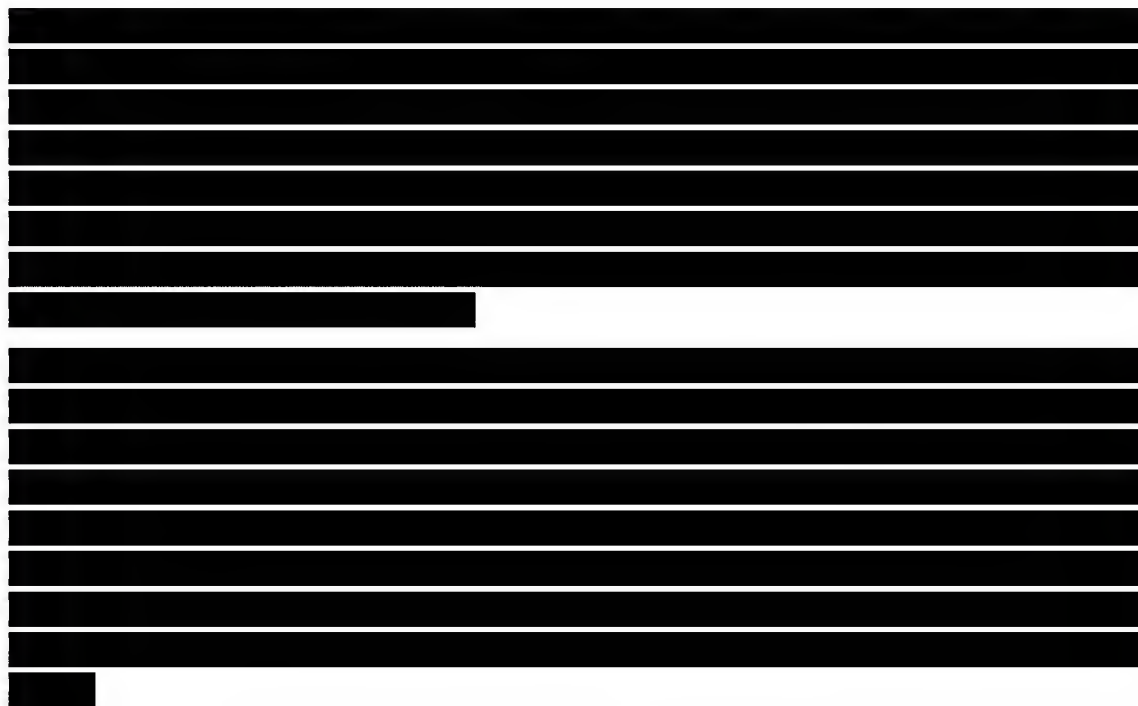
6.3 Parametry

W niniejszym rozdziale opisano parametry wykorzystane w modelu, dotyczące:

- skuteczności leczenia,
- dawkowania aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu,
- częstości występowania działań niepożądanych,
- kosztów jednostkowych aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu,
- zużycia zasobów i kosztów jednostkowych związanych z leczeniem DN oraz standardowym monitorowaniem chorych,
- wartości użyteczności zdrowia.

Parametry kliniczne w modelu oparto o wyniki badań klinicznych (patrz rozdz. 6.3.1, 6.3.5.1.1, 6.3.4). Obejmują one:

- przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite (patrz rozdz. 6.3.1);
- intensywność dawek leków (patrz rozdz. 6.3.5.1.1);
- częstość występowania działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości (patrz rozdz. 6.3.4).



6.3.1 Skuteczność

Skuteczność uwzględniona w modelu dotyczy:

- PFS zdefiniowanego jako czas między randomizacją, a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w analizie podstawowej ocenionego przez niezależny komitet);

- OS zdefiniowanego jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Dane dotyczące PFS i OS zostały zaimplementowane do modelu poprzez parametrycznie modelowane krzywe przeżycia w celu określenia odsetka chorych w 3 stanach zdrowotnych rozpatrywanych w modelu (tj. bez progresji, z chorobą postępującą i zgonem).

Rozdział 6.3.1.1 dotyczy skuteczności - PFS i OS - aksytynibu w porównaniu z sorafenibem, a rozdział 6.3.1.2 - skuteczności aksytynibu w porównaniu z ewerolimusem.

Rozdział 6.3.1.3 stanowi podsumowanie parametrów skuteczności.

6.3.1.1 Aksytynib w porównaniu z sorafenibem

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

** Parametry wejściowe dotyczące OS pozwalają jedynie na łączne modelowanie, ponieważ nie ma odpowiednich danych do poparcia oddzielnego dopasowania krzywych.

** AIC - kryterium informacyjne? Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*), BIC- Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.1.2 Aktytynib w porównaniu z ewerolimusem

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Large redacted block]

6.3.1.3 Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

6.3.2 Użyteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

6.3.3 Dawkowanie

Dawkowanie aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu przyjęte w modelu, zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL)^{14,15,16} i obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2012 r.,¹ przedstawiono w poniższej tabeli.

Dawki te są spójne z dawkami użytymi w badaniach klinicznych. W badaniu AXIS początkowa dawka aksytynibu wynosiła 5 mg/2xd i mogła zostać zwiększona do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd lub zmniejszona do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji.⁴ Dawka sorafenibu w badaniach AXIS i TARGET wynosiła 400 mg/2xd, a w przypadku nietolerancji mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień.^{4,5} Dawka ewerolimusu w badaniu RECORD-1 wynosiła 10 mg/d, a w przypadku nietolerancji była zmniejszana do 5 mg/d.⁶

Tab. 8. Dawki aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu użyte w modelu.

| | | | |
|-----|------------|-----------|--|
| AXI | 5 mg/2xd | 280 mg | ChPL |
| SOR | 400 mg/2xd | 22 400 mg | obwieszczenie MZ z 28.06.2012 r.; ChPL |
| EVE | 10 mg/d | 280 mg | obwieszczenie MZ z 28.06.2012 r.; ChPL |

Cykle 4-tygodniowe.

[Redacted text block]

6.3.4 Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem

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

6.3.5 Zużycie zasobów i koszty

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie dedykowanego badania ankietowego (patrz Aneks 1.). Przygotowana przez dwoje analityków [K.G., W.W.] ankietę została wypełniona przez polskiego specjalistę w dziedzinie onkologii, który w praktyce klinicznej zajmuje się leczeniem chorych na raka nerki - dr n. med. Piotra Tomczaka z Kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Zużycie zasobów przypisane przez ankietowanego przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 1.).

W oparciu o zużycie zasobów ustalone w drodze badania ankietowego (patrz Aneks 1.) i odpowiednie koszty jednostkowe przypisane zgodnie ze stanem na listopad 2012 r. [REDACTED] oszacowano koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym. Dotyczą one:

- kosztów chemioterapii, tj. kosztów jednostkowych aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu (patrz rozdz. 6.3.5.1.1);
- kosztów hospitalizacji i wizyt oraz badań związanych ze standardowym monitorowaniem chorych (w zależności od stopnia zaawansowania choroby – opieka przed progresją – rozdz. 6.3.5.1.2, po progresji – rozdz. 0 oraz u schyłku życia – rozdz. 6.3.5.2.3) oraz leków, zabiegów i procedur stosowanych w ramach leczenia wspomagającego stosowanego po leczeniu II linii (patrz rozdz. 6.3.5.2.1);
- kosztów leczenia działań niepożądanych, tj. kosztów wizyt u specjalisty (w tym badań diagnostycznych) oraz związanych z leczeniem hospitalizacji i stosowanych leków podczas leczenia DN (patrz rozdz. 6.3.5.1.3)

Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kapitacyjna).

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na koniec listopada 2012 r.

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto następujące wyceny punktowe:

- wycena punktu ambulatoryjnego – 10 PLN/pkt;
- wycena punktu szpitalnego – 52 PLN/pkt (dotyczy również leczenia onkologicznego oraz leczenia w ramach programu lekowego).

Koszty leków refundowanych przypisano na podstawie wykazu cen leków refundowanych (z uwzględnieniem podziału na koszt ponoszony przez NFZ oraz koszt łączny - ponoszony przez NFZ i pacjenta),¹ a leków nier refundowanych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP).¹⁷ [REDACTED]

^{§§} Dawkowanie pozostałych leków było niezależne od masy ciała lub powierzchni ciała chorego.

6.3.5.1 Leczenie II linii

W ramach fazy bez progresji zużycie zasobów dotyczyło leczenia AXI, SOR i EVE zgodnie z dawkowaniem w rozdz. 6.3.2 oraz standardowego monitorowania chorego i leczenia DN związanych ze stosowanym leczeniem II linii, ustalonych w ramach badania ankietowego (opis badania - patrz Aneks 1.).

6.3.5.1.1 Koszty chemioterapii

[Redacted content]

*** Różnica w wysokości dwóch groszy w koszcie za 1 mg aksyty nibu pomiędzy opakowaniami 5 mg (56 tabl.) a 1 mg (56 tabl.) wynika z przyjętego sposobu zaokrąglania wartości w złotówkach podczas kalkulacji ceny za opakowanie liczonej z euro. Powyższa różnica nie wpływa na wyniki i wnioskowanie.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.3.5.1.2 Koszty standardowego monitorowania chorego przed progresją choroby

Na standardowe monitorowanie przeciętnego chorego w fazie stabilnej (przed progresją) składają się:

- wizyty u specjalisty (w tym onkologa),
- wizyty u lekarza POZ,^{†††}
- hospitalizacje,
- badania dodatkowe.

Na podstawie zużycia zasobów w trakcie standardowego monitorowania chorego w fazie przed progresją choroby, ustalonych w oparciu o badanie ankietowe oraz przypisanych im kosztów jednostkowych [REDACTED] koszt standardowego monitorowania chorego w fazie stabilnej oszacowano na 304,79 PLN/m-c (tj. 30 dni; niezależnie od przyjętej perspektywy; patrz tabela poniżej).

Ze względu na przyjęcie w modelu długości cyklu odpowiadającej 28 dniom, koszt standardowego monitorowania chorego w fazie przed progresją na 1 cykl leczenia w modelu oszacowano na **284,47 PLN**.

^{†††} koszty wizyt u lekarza POZ pominięto, ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kawitacyjna).

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

Tab. 15. Koszty standardowego monitorowania chorego przed progresją choroby w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy).

| Kategoria | Liczba, n | Wycena punktowa, pkt. | Wartość punktu, PLN/pkt | Odszetek chorych, % | Koszt, PLN | Źródło |
|---|-----------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------|--|
| wizyty u specjalisty | 1 | 2 | 52 | 100 | 104,00 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe); przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu |
| wizyty u lekarza POZ | 1 | | | | | pominięto |
| hospitalizacje: | | | | | | |
| standardowa | 0,33 | 9 | 52 | 5 | 7,80 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe); hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu |
| związana z przetoczeniem krwi | 0,33 | 5 | 52 | 10 | 8,67 | Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa NFZ; katalog świadczeń odrębnych; hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin |
| przetoczenie krwi - zabieg | 2 j. | 3,39 | 52 | 10 | 35,26 | Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ; katalog świadczeń do sumowania; najtańszy preparat |
| badania: CT klatki piersiowej i jamy brzusznej, badania laboratoryjne | 1 | 2,87 | 52 | 100 | 149,07 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych; diagnostyka w programie leczenia raka nerki |
| ŁĄCZNIE | | | | | 304,79 | |

6.3.5.1.3 Koszt leczenia działań niepożądanych

Na zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia związanych z leczeniem aksytynibem, sorafenibem i ewerolimusem (zidentyfikowanych na podstawie badań klinicznych – patrz rozdz. 6.3.4) składają się:

- wizyty u lekarza POZ,^{***}
- wizyty u specjalisty,
- badania dodatkowe,
- hospitalizacje,
- leki.

Zużycie zasobów i koszty dla osłabienia przyjęto jak dla zmęczenia, a dla zapalenia błon śluzowych jak dla zapalenia jamy ustnej.

Zużycie zasobów i koszty jednostkowe leczenia DN przedstawiono szczegółowo w aneksie (patrz [redacted]). Koszty zbiorcze leczenia poszczególnych DN zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 16. Koszty leczenia DN 3. lub 4. stopnia, PLN.

| DN 3. lub 4. stopnia | Koszt leczenia 1 DN, PLN | |
|--|--------------------------|--------------------|
| | perspektywa NFZ | perspektywa łączna |
| zmęczenie/osłabienie | 116,80 | 116,80 |
| żylna choroba zakrzepowo-zatorowa | 1 065,32 | 1 130,74 |
| biegunka | 122,92 | 137,24 |
| duszność | 239,70 | 239,70 |
| nudności/wymioty | 131,10 | 148,92 |
| zapalenie płuc | 215,89 | 237,58 |
| perforacja przewodu pokarmowego | 2 514,00 | 2 541,99 |
| wysypka | 109,69 | 114,15 |
| nadciśnienie | 107,80 | 107,80 |
| krwawienie | 86,85 | 86,85 |
| zapalenie jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych | 87,70 | 111,54 |
| małopłytkowość | 480,60 | 480,60 |
| zmniejszenie frakcji wyrzutowej | 333,63 | 333,63 |

^{***} koszty wizy u lekarza POZ pominięto, ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kawitacyjna).

| DN 3. lub 4. stopnia | Koszt leczenia 1 DN, PLN | |
|---|--------------------------|--------------------|
| | perspektywa NFZ | perspektywa łączna |
| niedokrwistość | 100,63 | 100,63 |
| neutropenia | 628,01 | 635,40 |
| zakażenie | 156,33 | 178,93 |
| erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą) | 257,53 | 284,72 |
| proteinuria | 172,81 | 218,12 |
| ŁĄCZNIE | 7 113,94 | 7 403,11 |



Table content is redacted with black bars.

6.3.5.2 Po progresji – III linia leczenia

W ramach fazy po progresji zużycie zasobów dotyczyło leczenia III linii (aktywnego lub leczenia wspomagającego) oraz standardowego monitorowania chorego (po progresji choroby oraz w przypadku opieki u schyłku życia), ustalonego w ramach badania ankietowego (opis badania - patrz Aneks 1.).

6.3.5.2.1 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Odsetek chorych otrzymujących kolejne linie leczenia po niepowodzeniu leczenia II linii oraz skład leczenia III linii ustalono w oparciu o badanie ankietowe skierowane do specjalisty w dziedzinie onkologii (patrz Aneks 1.).

Odsetek chorych leczonych III linią w oparciu o wyniki badania ankietowego, z uwzględnieniem podziału na wcześniejsze leczenie oraz koszty leczenia III linii z uwzględnieniem odsetka przedstawiono w poniższej tabeli.



W skład leczenia wspomagającego wchodzi następujące leki:

- leki przeciwbólowe, tj. morfina, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), fentanyl;
- glikokortykosteroidy (GKS), tj. hydrokortyzon i deksametazon;
- bisfosfoniany, tj. klodronian i pamidronian;
- leki przeciwwymiotne, tj. metoklopramid i ondansetron;

oraz zabiegi:

- radioterapia paliatywna (w przypadku przerzutów do układu kostnego i do centralnego układu nerwowego);
- nowotworowa endoproteza kostna.

Szczegółowe zużycie zasobów wchodzących w skład BSC i ich koszty jednostkowe przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2.).



| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|---|---|---|---|---|---|
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

6.3.5.2.2 Standardowe monitorowanie po progresji choroby

Na standardowe monitorowanie przeciętnego chorego w fazie po progresji choroby składają się:

- wizyty u specjalisty (w tym onkologa),
- wizyty u lekarza POZ,^{§§§}
- hospitalizacje,

^{§§§} koszty wizyt u lekarza POZ pominięto, ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kawitacyjna).

- badania dodatkowe.

Na podstawie zużycia zasobów w trakcie standardowego monitorowania chorego w fazie po progresji choroby ustalonych w oparciu o badanie ankietowe oraz przypisanych im kosztów jednostkowych [REDACTED] koszt standardowego monitorowania chorego w tej fazie oszacowano na 372,98 PLN/m-c (tj. 30 dni; niezależnie od przyjętej perspektywy; patrz tabela poniżej).

Ze względu na przyjęcie w modelu długości cyklu odpowiadającej 28 dniom, koszt standardowego monitorowania chorego w fazie po progresji choroby na 1 cykl leczenia w modelu oszacowano na **348,11 PLN**.

Postępowanie w trakcie progresji

W pierwotnej wersji modelu uwzględniono jednorazowy koszt postępowania w trakcie progresji choroby, który nie został uwzględniony w przypadku parametryzowania modelu w warunkach polskich. Zgodnie z opinią ankietowanego, „*Moment rozpoznania progresji choroby nie jest związany ze specyficznymi dodatkowymi kosztami, innymi niż w trakcie prowadzonego leczenia. Rozpoznanie progresji następuje w przebiegu leczenia i standardowych procedur wykonywanych w czasie jego prowadzenia oraz monitorowania jego skuteczności. (...)*” W związku z tym przyjęto, że postępowanie w trakcie progresji nie jest związane z dodatkowym zużyciem zasobów i kosztami.

Tab. 19. Koszty standardowego monitorowania chorego po progresji choroby w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy).

| Kategoria | Liczba, n | Wycena punktowa, pkt. | Wartość punktu, PLN/pkt | Odsetek chorych, % | Koszt, PLN | Źródło |
|---|-----------|-----------------------|-------------------------|--------------------|---------------|--|
| wizyty u specjalisty | 1 | 2 | 52 | 100 | 104,00 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe); przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu |
| wizyty u lekarza POZ | 1 | | | | | pominięto |
| hospitalizacje: | | | | | | |
| standardowa | 0,5 | 9 | 52 | 10 | 23,40 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe); hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu |
| związana z przetoczeniem krwi | 0,5 | 5 | 52 | 20 | 26,00 | Zarządzenie Nr 72/2011/D50Z Prezesa NFZ; katalog świadczeń odrębnych; hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin |
| przetoczenie krwi | 2 j. | 3,39 | 52 | 20 | 70,51 | Zarządzenie Nr 11/2012/D50Z Prezesa NFZ; katalog świadczeń do sumowania; najtańszy preparat |
| badania: CT klatki piersiowej i jamy brzusznej, badania laboratoryjne | 1 | 2,87 | 52 | 100 | 149,07 | Zarządzenie nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ; katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych; diagnostyka w programie leczenia raka nerki |
| ŁĄCZNIE | | | | | 372,98 | |

6.3.5.2.3 Opieka u schyłku życia

W modelu koszt opieki u schyłku życia jest kosztem jednorazowym uwzględnianym u chorych umierających w danym cyklu (nie dotyczy kosztów standardowego monitorowania chorego w stanie po progresji i leczenia BSC). Przyjęto, że opieka terminalna wiąże się z opieką hospicyjną lub domową, zgodnie z opinią ankietowanego (patrz Aneks 1.).

Zużycie zasobów w ramach opieki hospicyjnej i domowej ustalono w oparciu o Sprawozdanie działalności NFZ za II kwartał 2012 r.²⁰ oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) na rok 2010²¹ – patrz tabela poniżej.

Tab. 20. Zużycie zasobów w ramach opieki hospicyjnej i domowej.

| Parametr | Opieka domowa | Opieka hospicyjna** | Źródło |
|--|---------------|---------------------|---|
| liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych, n | 92 611 | | KRN (dane na rok 2010) |
| liczba osób na rok, n | 13 162 | 30 738 | sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2012 r. (tabela IV.6) |
| odsetek chorych, % | 14 | 33 | obliczenia |
| liczba dni na miesiąc na 1 os., n | 9,49 | 3,33 | sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2012 r. (tabela IV.6) |

* hospicjum domowe;

** oddział medycyny paliatywnej i hospicjum stacjonarne.

Na podstawie zużycia zasobów w ramach opieki u schyłku życia, ustalonych w oparciu o badanie ankietowe oraz przypisanych im kosztów jednostkowych (K.G., W.W.) koszt opieki u schyłku życia oszacowano na 297,44 PLN/m-c (tj. 30 dni; niezależnie od przyjętej perspektywy; patrz tabela poniżej).

Ze względu na brak innych danych umożliwiających przypisanie jednorazowych kosztów związanych z opieką u schyłku życia założono, że koszty te odpowiadają sumie kosztów wygenerowanych podczas jednego cyklu.

Ze względu na przyjęcie w modelu długości cyklu odpowiadającej 28 dniom, koszt opieki u schyłku życia na 1 cykl leczenia w modelu oszacowano na **277,61 PLN**.

Tab. 21. Koszty opieki u schyłku życia w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy).

| Kategoria | Liczba, n | Wycena punktowa, pkt. | Wartość punktu, PLN/pkt | Odsetek chorych, % | Koszt, PLN | Źródło |
|----------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------|--|
| opieka hospicyjna | 3,33 | 1* | 218** | 33% | 240,82 | świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (za osobodzień) |
| opieka domowa | 9,49 | 1* | 42** | 14% | 56,62 | świadczenia w hospicjum domowym (za osobodzień) |
| ŁĄCZNI | | | | | 297,44 | |

* zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa NFZ;

**informator o umowach NFZ (2012 r.).

6.3.5.3 Zestawienie kosztów

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

6.3.6 Podsumowanie parametrów

W poniższej tabeli zestawiono założenia dotyczące parametrów stosowanych w modelu.

PFS w analizie podstawowej użyto w oparciu o ocenę wg IRC.

Zgodnie z wcześniejszymi modelami dla RCC z przerzutami, w analizie podstawowej zastosowano jednorazowe zmniejszenie użyteczności, a częstość występowania DN oparto na wynikach badań klinicznych.

Ceny leków i intensywność dawek przedstawiono w rozdz. 6.3.5.1.

Alternatywne scenariusze testowano w ramach analizy wrażliwości – opis w rozdz. 6.6.

Przyjęto 5% stopę dyskontową na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne. Horyzont czasowy wyniósł 15 lat (patrz rozdz. 6.4).

W przypadku porównania pośredniego AXI z EVE zastosowano modele proporcjonalnego hazardu dla rozpatrywanych rozkładów.

[REDACTED]

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

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

6.4 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.⁷

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

6.5 Walidacja modelu

Model został sprawdzony pod kątem spójności wewnętrznej – walidacja obliczeń zastosowanych w modelu i testowanie zmian w modelu poprzez ustawianie wartości skrajnych zmiennych. [REDACTED]

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 6.5.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na RCC (patrz rozdz. 6.5.2).

6.5.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia. Przeszukiwano bazy: PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination (CRD)* i *Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR)* z datą odcięcia 30 listopada 2012 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library* (patrz Aneks 3., odpowiednio tabele 49-51). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²²

W przypadku przeszukiwania baz CRD i *Cost-effectiveness Analysis Registry* zastosowano słowa kluczowe: *axitinib, inlyta, AG 013736, cost** (patrz Aneks 3., odpowiednio tabele 52-53).

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji.^{****} Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 30 listopada 2012 r. nie zidentyfikowano żadnej pracy, której pełny tekst oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM,²³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na ryc. 20 (patrz Aneks 3.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania z datą odcięcia 30 listopada 2012 r. nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla aksytynybu. W dniu 07.12.2012 r. na stronie *National Institute for Health and Clinical Excellence* został opublikowany raport *Evidence Review Group* (ERG) dotyczący oceny dokumentacji złożonej do NICE przez podmiot odpowiedzialny dla leku aksytynybu w leczeniu zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.²⁴ W raporcie analizowano kosztową efektywność porównania AXI z BSC w leczeniu zaawansowanego RCC u chorych z opornością na wcześniejsze leczenie cytokiną (65 326 GBP/QALY dla analizy podstawowej) i sunitynybem (40 933 GBP/QALY dla analizy podstawowej) w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. W przedstawionym na stronie NICE raporcie Zleceniodawcy wykonano przegląd analiz kosztów-użyteczności, ale nieograniczony do aksytynybu.²⁵ Wyszukiwanie przeprowadzono 11 czerwca 2012 r., m.in. w bazach: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*. Odnalezione opracowania nie dotyczą oceny ekonomicznej AXI w II linii RCC.

Ze względu na brak porównania aksytynybu z aktywnym komparatorem odnoszenie powyższych wyników do praktyki klinicznej w Polsce, gdzie w ramach programu lekowego stosowany jest zarówno sorafenib, jak i ewerolimus, jest istotnie ograniczone.

^{****} Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

6.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych;⁸ jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W tym celu przeszukiwano bazy: PubMed, *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination* i *CEA Registry* z datą odcięcia 30.11.2012 r. oraz bazę EMBASE z datą odcięcia 04.12.2012 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Bazę *CEA Registry* (CEAR) przeszukiwano z wykorzystaniem słów kluczowych: *renal cell carcinoma* i *kidney neoplasms*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii (patrz Aneks 4., odpowiednio tabele 54-58).

Wyszukiwanie ograniczono do II i kolejnych linii leczenia RCC. Z analizy wykluczono prace dedykowane do I linii leczenia RCC, ponieważ uznano za bardziej poprawne wykorzystanie dla obu wartości użyteczności wykorzystanych w modelu (w stanie bez progresji choroby i w chorobie postępującej) przyjęcie użyteczności w oparciu o tę samą populację chorych (z tego samego źródła). Potencjalnie istniałaby możliwość przyjęcia wartości użyteczności dla stanu przed progresją choroby w II linii z badania dedykowanego dla I linii na koniec leczenia I linią, a wartości dla choroby postępującej w przypadku leczenia II linii z innego badania dedykowanego do leczenia II linii, co związane byłoby z ograniczeniem z powodu różnych populacji chorych i ze względu na istnienie lepszych danych (dedykowane badanie dla II linii leczenia – patrz rozdz. 6.3.2), nie analizowano użyteczności w oparciu o badania dedykowane leczeniu I linii chorych na RCC.

Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE i *Cochrane* oraz CRD przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Wykluczono abstrakty konferencyjne, opisy przypadków, badania dotyczące dzieci oraz badania, w których jakość życia oceniono wg kwestionariusza specyficznego, np. dla choroby nowotworowej lub nie podano wyników liczbowych dla jakości życia ocenianej w badaniu.

W przypadku opracowań wtórnych włączono opracowania spełniające kryteria przeglądu systematycznego (dotyczy również wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w przypadku analiz ekonomicznych) i zawierające wyniki liczbowe dotyczące jakości życia/użyteczności u chorych leczonych na RCC. Za kryterium przeglądu systematycznego przyjęto systematyczne poszukiwanie wszystkich badań klinicznych, które dotyczą rozpatrywanego problemu, w co najmniej 2 z 3 podstawowych baz wymienionych w wytycznych AOTM (tj. MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*), wykonywane niezależnie przez 2 analityków.

Do 30 listopada 2012 r. (4 grudnia 2012 r. w przypadku bazy EMBASE) zidentyfikowano 28 prac (oraz dodatkowo 2 prace na stronie *National Institute for Health and Clinical Excellence*), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM,²³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w II linii leczenia raka nerki, przedstawiono na ryc. 21 (patrz Aneks 4.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 3 prace odpowiadające wyżej zdefiniowanemu kryteriom, tj. 2 badania pierwotne i 1 opracowanie wtórne (ze strony NICE).

Listę publikacji (wraz z przyjętymi oznaczeniami) włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli 59, a wykluczonych z opracowania - w tabeli 60 (patrz Aneks 4.).

Włączone opracowanie wtórne (Thompson Coon 2010) stanowi przegląd systematyczny i ocenę pod względem ekonomicznym dla stosowania bewacizumabu, sorafenibu, sunitynibu i temsirolimusu w RCC (I i II linia). W ramach tego opracowania wykonano przegląd systematyczny dla jakości życia w raku nerki, w którym nie odnaleziono opublikowanych dowodów naukowych (odnaleziono jedynie 2 abstrakty konferencyjne - Remák 2007 i Parasuraman 2007).

W odnalezionych badaniach pierwotnych spełniających kryteria przeprowadzonego przeglądu analizowano chorych z rakiem nerki z przerzutami, leczonych sunitynibem po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia 1 schematem na bazie cytokiny. Wyniki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W obydwu badaniach pierwotnych podano początkową ocenę jakości życia (ocena w wizualnej skali analogowej, VAS, była większa w przypadku badania Motzer 2006). W badaniu Escudier 2009 wartości te pozostały bez zmian przez 29 cykli leczenia sunitynibem, a więc o wiele dłużej niż wyniosła mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu. Z tego powodu uznano, że ocena początkowa jakości życia odpowiada ocenie po progresji choroby (leczenie aktywne). Wyników tego badania nie rozpatrywano jako alternatywnego zestawu parametrów użyteczności w modelu, ponieważ dotyczą one specyficznej populacji chorych - z opornością na leczenie cytokiną. W badaniu Motzer 2006 napisano, że ocena jakości życia była zbliżona do wartości początkowej przez 24 tyg. leczenia sunitynibem (6 miesięcy), podczas gdy mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła aż 8,7 miesiąca, dlatego nie rozpatrywano wyników tego badania jako alternatywnego zestawu parametrów.

W niniejszym modelu przyjęto wartości użyteczności zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, tj. w oparciu o badanie AXIS – stan przed progresją i opracowanie Remák 2008/badanie AXIS – stan po progresji.

Należy podkreślić, że przyjęcie wartości w oparciu o badanie, na którym oparto wyniki skuteczności porównania AXI i SOR, tj. badanie AXIS, charakteryzujące się licniejszą populacją niż odnalezione badania, jest najbardziej wiarygodnym podejściem analitycznym w ramach analizy ekonomicznej. Z tych powodów nie wykonano analizy wrażliwości w oparciu o odnalezione badania.

W dniu 07.12.2012 r. na stronie *National Institute for Health and Clinical Excellence* został opublikowany pełny raport Zleceniodawcy dotyczący stosowania AXI w II linii leczenia RCC.²⁵ W ramach raportu przeprowadzono systematyczny przegląd użyteczności w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* (przeegląd wykonany pierwotnie 01 lipca 2010 r., zaktualizowany 27 kwietnia 2012 r.). W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 9 badań dotyczących użyteczności w RCC. Zgodnie z informacjami podanymi w raporcie jedynie 2 badania dotyczyły populacji, w której część chorych leczona była wcześniej cytokiną (pozostała część chorych nie otrzymywała wcześniej leczenia systemowego; Cella 2012,²⁶ Uemura 2010²⁷), a w 1 badaniu brak było informacji o wcześniejszym leczeniu systemowym (Cella 2010²⁸). W badaniu Cella 2012 brak jest jednakże wartości użyteczności w ocenie wg EQ-5D oddzielnie dla chorych z opornością na cytokinę (tj. w II linii leczenia RCC), a w badaniu Uemura 2010 - wartości użyteczności w ocenie wg EQ-5D w fazie przed i po progresji choroby. Z tego powodu żadne z tych badań nie może stanowić źródła wartości użyteczności w niniejszym modelu.

Tab. 25. Wyniki badań pierwotnych dotyczących jakości życia w raku nerki włączonych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

| Badanie | Populacja, N | Kwestionariusz generyczny | Wyniki z uwzględnieniem stanów zdrowotnych, średnia |
|--|---|---------------------------|---|
| Escudier 2009 (wieloośrodkowe randomizowane badanie otwarte) | chorzy z rakiem nerki z przerzutami <u>po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia 1 schematem na bazie cytokiny</u> (nieleczenie innym leczeniem systemowym z powodu RCC), N=107 (54 leczonych sunitynibem rano, AM i 53 leczonych wieczorem, PM) | EQ-5D, EQ-VAS | wartość początkowa, mediana: EQ-5D: 0,8 dla grupy AM, 0,8 dla grupy PM; EQ-VAS: 70 dla grupy AM, 70 dla grupy PM; brak zmiany oceny w EQ-5D/EQ-VAS do 29 cykli leczenia |
| Motzer 2006 (wieloośrodkowe badanie kliniczne z 1 ramieniem) | chorzy z rakiem nerki z przerzutami <u>po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia 1 schematem na bazie cytokiny</u> , N=63 (leczeni sunitynibem) | EQ-5D (VAS) | oceniono u 60 chorych; wartość początkowa: 77,1 (średnia), 80,0 (mediana) – wartości zbliżone do populacji ogólnej; wartości były zbliżone do wartości początkowej przez 24 tyg. leczenia sunitynibem |

6.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{7,8}

Deterministyczna analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez deterministyczne jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- skuteczność terapii,
- wartości użyteczności
- oraz oszacowane koszty (analizowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości).

Skuteczność terapii analizowano poprzez przyjęcie alternatywnych wyników dla pierwszorzędownego punktu końcowego ocenianego w badaniu AXIS, tj. PFS (analiza podstawowa/uzupełniająca – PFS w oparciu o ocenę wg IRC, analiza wrażliwości – scenariusz SA 2 - w oparciu o ocenę badacza, patrz rozdz. 6.3.1).

Alternatywną wartość użyteczności w stanie po progresji choroby (BSC) przyjęto w oparciu o badanie AXIS (średnia na koniec leczenia; scenariusz SA 3 analizy wrażliwości). Nie przyjęto innych alternatywnych wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych użytych w modelu ze względu na brak bardziej wiarygodnych źródeł (patrz rozdz. 6.5.2). Wartości użyteczności podczas leczenia modelowane były jako:

- jednorazowe zmniejszenie użyteczności (użyteczność podczas leczenia jest stała; analiza podstawowa/uzupełniająca);
- liniowe zmniejszenie wartości użyteczności (użyteczność podczas leczenia stopniowo maleje; scenariusz SA 4 analizy wrażliwości).

Utrata użyteczności w przypadku stałego zmniejszenia wartości użyteczności została oszacowana w oparciu o dane z badania AXIS (patrz rozdz. 6.1; 6.3.2).

Ze względu na różną wycenę ewerolimusu w zależności od dawki w wariantach podstawowych analizy przyjęto średni koszt stosowania ewerolimusu ważony udziałem poszczególnych opakowań. W analizie wrażliwości testowano warianty z najniższym kosztem ewerolimusu (w oparciu o opakowanie 10 mg; 56 tabl.) oraz wariant ze średnią arytmetyczną kosztów obu dawek (patrz rozdz. 6.3.5.1.1).

Brak formalnych udokumentowanych zakresów dla parametrów kosztowych został pokryty metodyką badania kosztów. Koszty oszacowane w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 6.3.5), tj. monitorowania chorego w fazie stabilnej choroby, leczenia

III linii (BSC i monitorowanie po progresji choroby), opieki u schyłku życia i leczenia DN, oparto na opinii jednego eksperta w dziedzinie onkologii i odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne, uznano, że odchylenie to z dużym prawdopodobieństwem pokrywa niepewność tych parametrów; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości). Przybliżenie kosztów leków innych niż koszty aksyty nibu możliwe jest jedynie w horyzoncie obowiązywania aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, a dodatkowo jest ograniczone przez poufny charakter instrumentów dzielenia ryzyka, które mogą być przypisane do określonych substancji czynnych. Tym samym określenie zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń.

Alternatywne stopy dyskontowe na koszty i wyniki zdrowotne rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (patrz rozdz. 6.4).⁷

Analizowano również alternatywne długości horyzontu czasowego analizy – założenie arbitralne pokrywające szeroki zakres możliwych wartości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (symulacje Monte Carlo – 5 000 powtórzeń).

W przypadku braku informacji na temat zmienności parametrów, przyjęto odchylenie standardowe jako 10% średniej. Koszty nabycia leków (chemioterapii II linii) uznano za pewne (nie przyjęto dla nich odchylenia standardowego).

Wyniki przedstawiono na wykresach typu *scatter plot* (przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach) i krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Rozkłady zmiennych wykorzystane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 26. Zmienne w probabilistycznej analizie wrażliwości i przypisane im rozkłady.

| Zmienna | Rozkład |
|--------------------------|--|
| PFS i OS | logarytmiczno-normalny (w oparciu o średnie i 95% CI) |
| wartości użyteczności | rozkład beta (w oparciu o średnie i SD z badania AXIS) |
| zużycie zasobów i koszty | rozkład gamma |

Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano analizowane scenariusze w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Poza parametrami zmienionymi zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Założone w analizie arbitralne zakresy zmienności niektórych parametrów pokrywają bardzo szeroki zakres możliwych wartości. Jednocześnie pokrywają szeroki obszar możliwych wyników, mając na uwadze charakter analizy ekonomicznej, której celem jest przybliżenie rzeczywistych zachowań terapeutycznych, przy zwróceniu uwagi na kluczowe czynniki.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ przedstawiono w:

- rozdz. 7.1.2 (analiza podstawowa – scenariusze analizy wrażliwości),
- rozdz. 7.2.2 (analiza uzupełniająca – scenariusze analizy wrażliwości).

Dodatkowo jako wariant analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie (patrz rozdz. 0 – wyniki analizy podstawowej oraz rozdz. 7.2.1 – wyniki analizy uzupełniającej).

[Redacted Table Content]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

7 Wyniki

[Redacted content]

7.1 Analiza podstawowa – perspektywa NFZ

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted Table]

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

[Redacted Table]

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

[Redacted Table]

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

A small table with four columns and three rows. The top row is a solid black header. The second and third rows contain small black squares in each of the four columns, representing redacted data. The third row has a light gray background, indicating it is the selected or current row.

| [Redacted Header] | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [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 text block]

[Redacted text block]

[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] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

7.2 Analiza uzupełniająca – perspektywa NFZ

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.2.2 Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań⁸, w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **105 801 PLN/QALY**.²⁹

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [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 header] | | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted header] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

[Redacted Table]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

10 Dyskusja

Analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności przeprowadzono dla porównania bezpośredniego aksytynibu z sorafenibem i pośredniego aksytynibu z ewerolimusem ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania aksytynibu z ewerolimusem w populacji chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (brak opublikowanych badań porównujących oba leki).

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej (patrz: [REDACTED])

[REDACTED] aksytynib charakteryzuje się większą skutecznością niż sorafenib przy braku wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11 Ograniczenia

Docelową populację analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną. W modelu populacja całkowita odpowiada wszystkim chorym z badania AXIS, tj. chorym wcześniej nieskutecznie leczonym cytokiną, sunitynibem, temsirolimusem lub bevacizumabem, z czego chorzy leczeni wcześniej sunitynibem lub cytokiną stanowili 89% populacji badania AXIS, dlatego można uznać, że populacja ta odpowiada w dużym stopniu populacji docelowej dla leku stosowanego w ramach programu lekowego.

Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęcie wyników skuteczności dla porównania aksyty nibu z ewerolimusem w oparciu o porównania pośrednie (brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie tych leków w docelowej populacji). W celu wykonania porównania pośredniego (aksyty nib vs ewerolimus) założono, że populacja w badaniach AXIS i RECORD-1^{†††} jest porównywalna (tj. brak heterogeniczności populacji). Różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań oraz różnice w ich rokowaniu powodują jednak, że porównanie pośrednie aksyty nibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością.

Zgodnie z wynikami badania AXIS, stosowanie aksyty nibu jest związane z korzyściami klinicznymi w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do sorafenibu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Jednakże w badaniu tym nie wykazano wyższości aksyty nibu w porównaniu do sorafenibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego, co odzwierciedlają wysokie wyniki niniejszej analizy ekonomicznej. Należy zauważyć, że skuteczność leków oceniono przy zastosowaniu hazardu względnego dla przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w odniesieniu do leczenia referencyjnego, co związane jest z założeniem stałego w czasie hazardu względnego dla interwencji i komparatora.

Szczegółowe wyniki porównania skuteczności analizowanych terapii (w tym wyniki porównania pośredniego aksyty nibu z ewerolimusem w oparciu o dane wewnętrzne Zleceniodawcy) przedstawiono w osobnym dokumencie – patrz: ██████████

██████████ Do analizy klinicznej włączono 3 randomizowane badania kliniczne. W badaniu AXIS oceniano skuteczność i bezpieczeństwo aksyty nibu w porównaniu z sorafenibem, w badaniu TARGET – sorafenibu w porównaniu z placebo, natomiast w badaniu RECORD-1 – ewerolimusu w porównaniu z placebo. W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion.

^{†††} Badania RECORD-1 i TARGET – badania typu *cross-over*.

[REDACTED]

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu ekonomicznym bazują na wynikach badań: AXIS, RECORD-1 i TARGET (badanie uwzględnione w ramach porównania pośredniego aksytynibu z ewerolimusem).

W odniesieniu do parametrów skuteczności w modelu założono, że wyniki ekstrapolowane poza okres obserwacji badania klinicznego przedstawiają wiarygodne oszacowania rzeczywistych wyników.

Nie modelowano szczegółowo zmian dawek leków, ale poprzez intensywność dawki obserwowaną w badaniach klinicznych. Na względną intensywność dawki w badaniu AXIS wpływ miała zmiana dawki leków oraz przerywanie leczenia ze względu na pominiętą dawkę lub działanie toksyczne leków).

W modelu uwzględniono działania niepożądane związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia, dla których oczekuje się, że będą miały duży wpływ na zużycie zasobów w warunkach praktyki klinicznej (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u >5% chorych w badaniach klinicznych).

[REDACTED]

Zaletą analizy jest oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalisty w dziedzinie onkologii, który w praktyce klinicznej zajmuje się leczeniem

chorych na raka nerki. Badanie zużycia kosztów w większej grupie ekspertów nie podnosi wiarygodności analizy, co jest spowodowane niewielkim udziałem innych kosztów niż koszty chemioterapii II linii.

W niniejszej analizie wyceny procedur oraz koszty terapii odpowiadają stanowi faktycznemu na koniec listopada 2012 r. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce) koszty i wyceny technologii mogą się zmieniać. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (w przypadku braku informacji na temat zmienności parametrów, przyjęto odchylenie standardowe jako 10% średniej). Jednakże należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty chemioterapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (tj. aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu).

[Redacted content]

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ (koszty z perspektywy łącznej były zbliżone i nie wpływają na wnioski z analizy).

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

13 Podsumowanie i wnioski

Do ekonomicznej oceny stosowania aksyty nibu w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC) w Polsce w porównaniu z sorafenibem i ewerolimusem zastosowano model Markowa dostarczony przez producenta leku. Parametry modelu Markowa były oparte na danych z badań klinicznych, opublikowanych danych literaturowych, wewnętrznych danych Zleceniodawcy oraz danych uzyskanych w drodze badania ankietowego (dane dotyczące zużycia zasobów medycznych). Dawkowanie aksyty nibu, sorafenibu i ewerolimusu przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych, a względną intensywność dawki w oparciu o badania AXIS i RECORD-1.

Model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz współczynników kosztów-użyteczności i współczynników kosztów-efektywności stosowanych terapii w II linii leczenia RCC.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie aksyty nibu z sorafenibem w docelowej populacji chorych, oraz przybliżenie kosztów w warunkach polskich na drodze badania ankietowego. Ze względu na brak badań, bezpośrednio porównujących aksyty nib z ewerolimusem w leczeniu RCC konieczne było wykorzystanie wyników porównania pośredniego.

Dla warunków określonych w modelu aksyty nib jest lekiem, który przynosi korzyści pacjentowi głównie w postaci wydłużenia życia bez progresji choroby. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania aksyty nibu z sorafenibem i ewerolimusem, przy cenie aksyty nibu na dotychczasowym poziomie, jest wyższy niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych ujednolicony próg opłacalności dla leków, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Wyniki analizy są korzystniejsze dla porównania aksyty nibu z ewerolimusem niż z sorafenibem. W przypadku porównania aksyty nibu z ewerolimusem widoczny jest wpływ dłuższego przeżycia na wyniki analizy (zbliżony koszt 1 cyklu terapii tymi lekami) – mniejszy koszt dodatkowego roku życia od kosztu dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu.

Oszacowane koszty leczenia wiążą się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności (w analizowanym modelu wydłużającym życia), co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, niemniej terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

Aneks 1.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

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

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

Aksytyrib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

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

| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ■ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [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 containing multiple paragraphs of obscured content]

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
 - analiza ekonomiczna

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

Aksyty nib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

| Leczenie | | Cena | | | Wydatki | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Opis | Wzrost | Wzrost | Wzrost | Wzrost | Wzrost | Wzrost |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

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

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

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

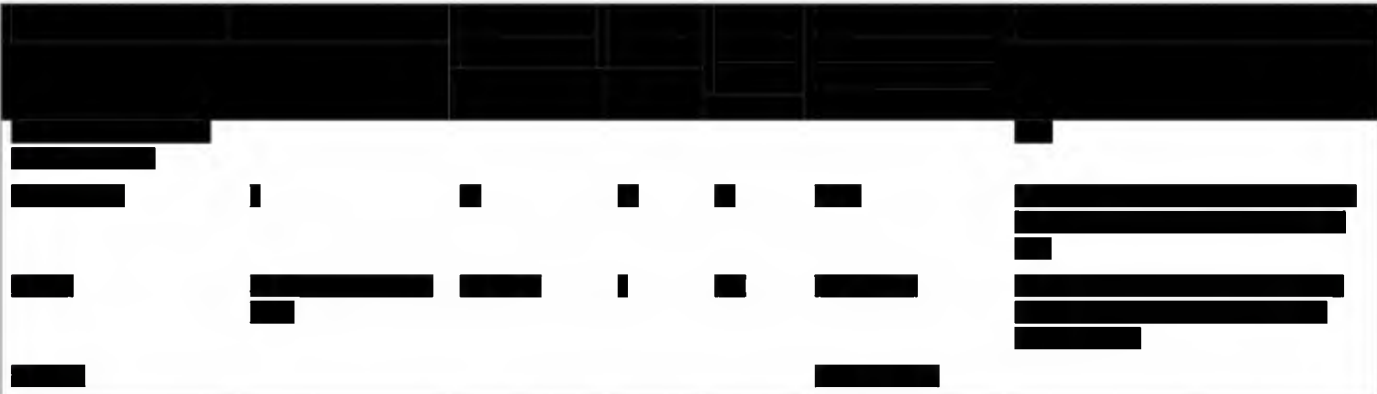
| [REDACTED] | : | ■ | ■ | : | ■ | [REDACTED] | |
|------------|---|---|---|---|---|------------|--|
| [REDACTED] | : | : | : | : | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | | | | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | | | | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | : | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | : | : | ■ | : | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | : | ■ | ■ | : | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | | | | | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | : | ■ | ■ | ■ | ■ | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | : | | | | ■ | [REDACTED] | |

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkwokomórkowego
- analiza ekonomiczna

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

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerwowokomórkowego
- analiza ekonomiczna



Aksyтынib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerwowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

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

Aneks 3.

Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*, *Cost-effectiveness Analysis Registry*, *TRIP database* (tabele 49-53) oraz schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla aksytynibu (diagram QUOROM, ryc. 20).

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | Costs and cost analysis [MH] | 166 552 |
| #2 | Cost allocation [MH] | 1 915 |
| #3 | Cost-benefit analysis [MH] | 54 618 |
| #4 | Cost control [MH] | 26 950 |
| #5 | Cost savings [MH] | 7 783 |
| #6 | Cost of illness [MH] | 15 358 |
| #7 | Cost sharing [MH] | 3 332 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 166 552 |
| #9 | Axitinib [NM] | 98 |
| #10 | Axitinib [TW] | 207 |
| #11 | Inlyta [TW] | 4 |
| #12 | AG 013736 [TW] | 33 |
| #13 | AG013736 [TW] | 8 |
| #14 | AG-013736 [TW] | 33 |
| #15 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 216 |
| #16 | #8 AND #15 | 0 |

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|
| #1 | 'Cost benefit analysis'/exp | 61 417 |
| #2 | 'Cost effectiveness analysis'/exp | 85 099 |
| #3 | 'Cost of illness'/exp | 12 906 |
| #4 | 'Cost control'/exp | 43 550 |

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------------------------|-------------------|
| #5 | 'Cost minimization analysis'/exp | 2 175 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 186 460 |
| #7 | 'axitinib'/exp | 1 337 |
| #8 | 'inlyta'/exp | 1 337 |
| #9 | 'ag 013736'/exp | 1 337 |
| #10 | 'ag013736'/exp | 1 337 |
| #11 | 'ag-013736'/exp | 1 337 |
| #12 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 1 337 |
| #13 | #6 AND #12 | 19 |

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.11.2012 r. (Issue 11 of 12, Nov 2012).

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees | 18 514 |
| #2 | MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees | 16 |
| #3 | MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees | 12 957 |
| #4 | MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees | 989 |
| #5 | MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees | 739 |
| #6 | MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees | 1 000 |
| #7 | MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees | 34 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 18 514 |
| #9 | (axitinib) | 15 |
| #10 | (inlyta) | 1 |
| #11 | (AG 013736) | 5 |
| #12 | (AG013736) | 0 |
| #13 | (AG-013736) | 5 |
| #14 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 15 |
| #15 | #8 AND #14 | 0 |

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.11.2012 r.

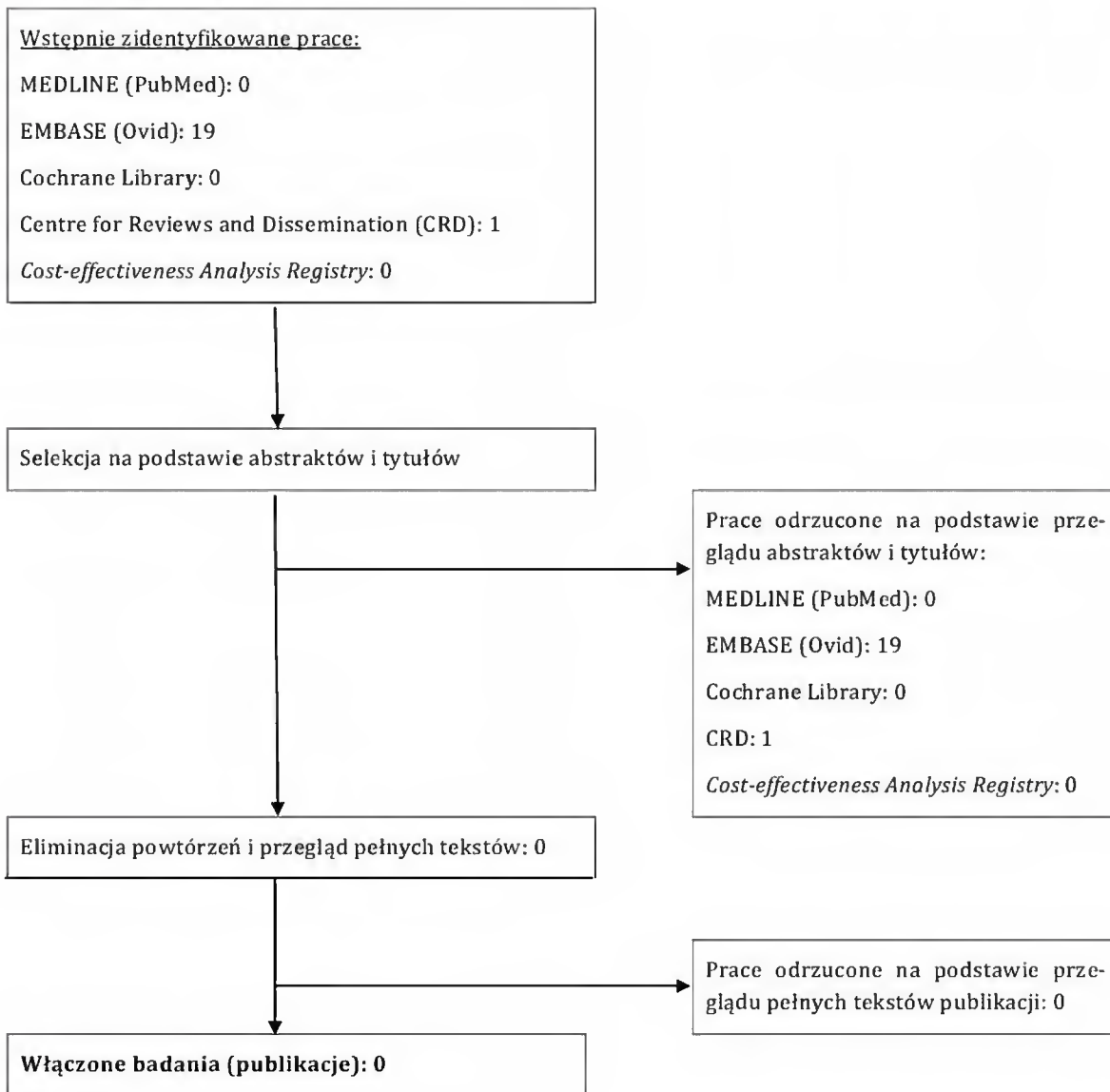
| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------|-------------------|
| #1 | axitinib | 4 |
| #2 | Inlyta | 2 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|------------------------------------|-------------------|
| #3 | AG 013736 OR AG013736 OR AG-013736 | 0 |
| #4 | cost* | 18 533 |
| #5 | (axitinib OR inlyta) AND cost* | 1 |

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aktywności w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|------------------------------------|-------------------|
| #1 | axitinib | 0 |
| #2 | inlyta | 0 |
| #3 | AG 013736 OR AG013736 OR AG-013736 | 0 |

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla aksyty nibu (diagram QUOROM).



Aneks 4.

Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*, *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 54-58), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla aktytynibu (diagram QUOROM, ryc. 21) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 59 i tabela 60).

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | quality of life [mh] | 101 988 |
| #2 | quality of life [ti] | 34 991 |
| #3 | hql [tiab] or hrql [tiab] or hrqol [tiab] | 8 224 |
| #4 | quality-adjusted life years [mh] | 5 774 |
| #5 | quality of life index [tiab] | 1 021 |
| #6 | quality adjusted life year* [tiab] | 4 946 |
| #7 | qaly* [tw] or qald* [tw] or qale* [tw] | 4 343 |
| #8 | qwb [tw] | 156 |
| #9 | quality of well being [tw] | 277 |
| #10 | quality of wellbeing [tw] | 0 |
| #11 | hui [tw] or hui 2 [tw] or hui2 [tw] or hui 3 [tw] or hui3 [tw] | 831 |
| #12 | time trade off [tw] or time tradeoff [tw] or tto [tw] | 1 062 |
| #13 | utilit* [tiab] | 105 052 |
| #14 | value [tiab] or values [tiab] or cost [tiab] or costs [tiab] or health [tiab] or analys* [tiab] or index [tiab] | 4 632 705 |
| #15 | #13 AND #14 | 49 381 |
| #16 | health state* [tw] | 3 296 |
| #17 | Value of Life [mh] | 5 239 |
| #18 | hye [tiab] or healthy year* equivalent* [tiab] | 39 |
| #19 | standard gamble* [tiab] | 620 |
| #20 | euroqol [tw] or euroquol [tw] or EQ 5D [tw] or eq5d [tw] | 3 199 |
| #21 | visual analog* scale* [tw] | 26 177 |

Aksytyrib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #22 | SF-36 [TW] OR SF36 [TW] OR SF 36 [TW] | 11 821 |
| #23 | short form [TW] AND health survey [TW] | 4 187 |
| #24 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 | 192 376 |
| #25 | renal cell carcinoma [mh] | 19 949 |
| #26 | renal cell carcinoma [tw] | 25 423 |
| #27 | kidney neoplasms [mh] | 54 312 |
| #28 | kidney neoplasms [tw] | 50 968 |
| #29 | renal [tw] OR kidney [tw] | 792 129 |
| #30 | carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR cancer* [tw] OR neoplasm* [tw] OR tumor* [tw] OR tumour* [tw] | 2 030 480 |
| #31 | #29 and #30 | 96 384 |
| #32 | hypernephroma* [tw] OR nephroid carcinoma [tw] OR nephroid carcinomas [tw] OR hypernephroid carcinoma [tw] OR hyperneph- roid carcinomas [tw] | 1 418 |
| #33 | #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #31 OR #32 | 107 121 |
| #34 | #24 AND #33 | 869 |
| #35 | fail* [tw] | 845 286 |
| #36 | refractory [tw] OR resistant [tw] OR intoler* [tw] | 381 344 |
| #37 | switch* [tw] | 88 386 |
| #38 | discont* [tw] OR withdraw* [tw] | 172 140 |
| #39 | nonrespon* [tw] OR inadequate respon* [tw] OR lack of respon* [tw] OR no respon* [tw] OR non-respon* [tw] | 36 234 |
| #40 | #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 | 1 443 804 |
| #41 | first line [tw] | 36 149 |
| #42 | #40 AND #41 | 11 904 |
| #43 | second line [tw] OR third line [tw] OR next line [tw] | 11 732 |
| #44 | #42 OR #43 | 21 457 |
| #45 | #34 AND #44 | 25 |

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 04.12.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | 'quality of life'/exp | 220 741 |
| #2 | 'quality of life':ti | 46 683 |
| #3 | hql:ab,ti OR hrql:ab,ti OR hrqol:ab,ti | 11 242 |
| #4 | 'quality of life index':ab,ti | 1 275 |
| #5 | 'quality adjusted life year':ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti | 6 657 |
| #6 | qaly*:ab,ti OR qald*:ab,ti OR qale*:ab,ti | 6 924 |
| #7 | qwb:ab,ti | 177 |
| #8 | 'quality of well being':ab,ti | 294 |
| #9 | 'quality of wellbeing':ab,ti | 12 |
| #10 | hui:ab,ti OR 'hui 2':ab,ti OR hui2:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR hui3:ab,ti | 1 929 |
| #11 | 'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti | 1 344 |
| #12 | (utilit* NEAR/2 (value OR values OR cost OR costs OR health)):ab,ti | 6 426 |
| #13 | 'health state':ab,ti OR 'heart states':ab,ti | 3 157 |
| #14 | hyc:ab,ti OR 'healthy year equivalent':ab,ti OR 'healthy years equivalent':ab,ti OR 'healthy year equivalents':ab,ti OR 'healthy years equivalents':ab,ti | 74 |
| #15 | 'standard gamble':ab,ti OR 'standard gambles':ab,ti | 716 |
| #16 | euroqol:ab,ti OR euroquol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR eq5d:ab,ti | 5 093 |
| #17 | 'visual analog scale':ab,ti OR 'visual analogue scale':ab,ti OR 'visual analog scales':ab,ti OR 'visual analogue scales':ab,ti | 31 379 |
| #18 | 'visual analog scale'/exp | 28 587 |
| #19 | SF-36:ab,ti OR SF36:ab,ti OR 'SF 36':ab,ti | 16 392 |
| #20 | 'short form':ab,ti AND 'health survey':ab,ti | 4 881 |
| #21 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 168 827 |
| #22 | 'renal cell carcinoma'/exp | 39 745 |
| #23 | 'kidney neoplasms'/exp | 86 119 |
| #24 | renal OR kidney | 1 264 772 |
| #25 | carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* | 3 268 469 |
| #26 | #24 AND #25 | 206 543 |

Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
- analiza ekonomiczna

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #27 | hypernephroma* OR 'nephroid carcinoma' OR 'nephroid carcinomas' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroid carcinomas' | 40 395 |
| #28 | #22 OR #23 OR #26 OR #27 | 206 728 |
| #29 | #21 AND #28 | 4 937 |
| #30 | fail* | 1 252 340 |
| #31 | refractory OR resistant OR intoler* | 510 659 |
| #32 | switch* | 103 004 |
| #33 | discont* OR withdraw* | 300 760 |
| #34 | nonrespon* OR (inadequate AND respon*) OR (lack AND of AND respon*) OR (no AND respon*) | 911 804 |
| #35 | #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 | 2 769 691 |
| #36 | first AND line | 130 772 |
| #37 | #35 AND #36 | 39 948 |
| #38 | (second AND line) OR (third AND line) OR (next AND line) | 69 307 |
| #39 | #37 OR #38 | 97 967 |
| #40 | #29 AND #39 | 314 |

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.11.2012 r. (Issue 11 of 12, Nov 2012).

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor Quality of life, this term only | 12 081 |
| #2 | (quality of life):ti | 6 163 |
| #3 | (hql or hrql or hrqol):ti,ab | 1 139 |
| #4 | MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only | 2 768 |
| #5 | (quality of life index):ti,ab | 2 679 |
| #6 | quality adjusted life year*:ti,ab | 1 702 |
| #7 | (qaly* or qald* or qale*):ti,ab | 501 |
| #8 | (hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab | 72 |
| #9 | (time trade off OR time tradeoff OR tto):ti,ab | 158 |
| #10 | utilit* NEAR/2 value*:ti,ab | 82 |
| #11 | utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab | 2 695 |
| #12 | utilit* NEAR/2 health:ti,ab | 179 |
| #13 | (health state*):ti,ab | 3 274 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #14 | MeSH descriptor Value of Life, this term only | 141 |
| #15 | (hye OR healthy year* equivalent*):ti,ab | 235 |
| #16 | (standard gamble*):ti,ab | 88 |
| #17 | (euroqol or euroquol or eq5d or eq 5d):ti,ab | 703 |
| #18 | (visual analog* scale*):ti,ab | 12 040 |
| #19 | (SF-36 OR SF36 OR SF 36):ti,ab | 2 268 |
| #20 | (short form AND health survey):ti,ab | 830 |
| #21 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 35 826 |
| #22 | MeSH descriptor Carcinoma, Renal Cell explode all trees | 406 |
| #23 | (renal cell carcinoma) | 1 031 |
| #24 | MeSH descriptor Kidney Neoplasms explode all trees | 588 |
| #25 | (kidney neoplasms) | 1 016 |
| #26 | renal OR kidney | 34 937 |
| #27 | carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* | 80 689 |
| #28 | #26 AND #27 | 3 573 |
| #29 | hypernephroma* OR nephroid carcinoma OR ephroid carcinomas OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas | 8 |
| #30 | #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 | 3 588 |
| #31 | #21 AND #30 | 353 |
| #32 | (fail*):ti,ab | 36 816 |
| #33 | (refractory OR resistant OR intoler*):ti,ab | 13 521 |
| #34 | (switch*):ti,ab | 4 008 |
| #35 | (discont* OR withdraw*):ti,ab | 21 146 |
| #36 | (nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon*):ti,ab | 45 693 |
| #37 | #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 | 106 931 |
| #38 | (first line):ti,ab | 5 355 |
| #39 | #37 AND #38 | 1 940 |
| #40 | (second line):ti,ab OR (third line):ti,ab | 2 209 |
| #41 | #39 OR #40 | 3 641 |
| #42 | #31 AND # 41 | 0 |

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | renal cell carcinoma | 87 |
| #2 | kidney neoplasms | 86 |
| #3 | renal OR kidney | 2 458 |
| #4 | carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* | 8 561 |
| #5 | (renal OR kidney) AND (carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) | 421 |
| #6 | hypernephroma* OR nephroid carcinoma OR nephroid carcinomas OR hypernephroid carcinoma OR hypernephroid carcinomas | 0 |
| #7 | renal cell carcinoma OR kidney neoplasms OR ((renal OR kidney) AND (carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)) | 421 |
| #8 | utilit* | 4 257 |
| #9 | (renal cell carcinoma OR kidney neoplasms OR ((renal OR kidney) AND (carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*))) AND utilit* | 53 |
| #10 | fail* | 6 370 |
| #11 | refractory OR resistant OR intoler* | 1 595 |
| #12 | switch* | 647 |
| #13 | discont* OR withdraw* | 4 082 |
| #14 | nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon* | 288 |
| #15 | fail* OR refractory OR resistant OR intoler* OR switch* OR discont* OR withdraw* OR nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon* | 10 942 |
| #16 | first line | 1 257 |
| #17 | ((fail* OR refractory OR resistant OR intoler* OR switch* OR discont* OR withdraw* OR nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon*) AND first line | 617 |
| #18 | second line OR third line | 595 |
| #19 | ((fail* OR refractory OR resistant OR intoler* OR switch* OR discont* OR withdraw* OR nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon*) AND first line) OR (second line OR third line) | 1 017 |
| #20 | ((renal cell carcinoma OR kidney neoplasms OR ((renal OR kidney) AND (carcinoma* OR adenocarcinoma* OR cancer* OR | 7 |

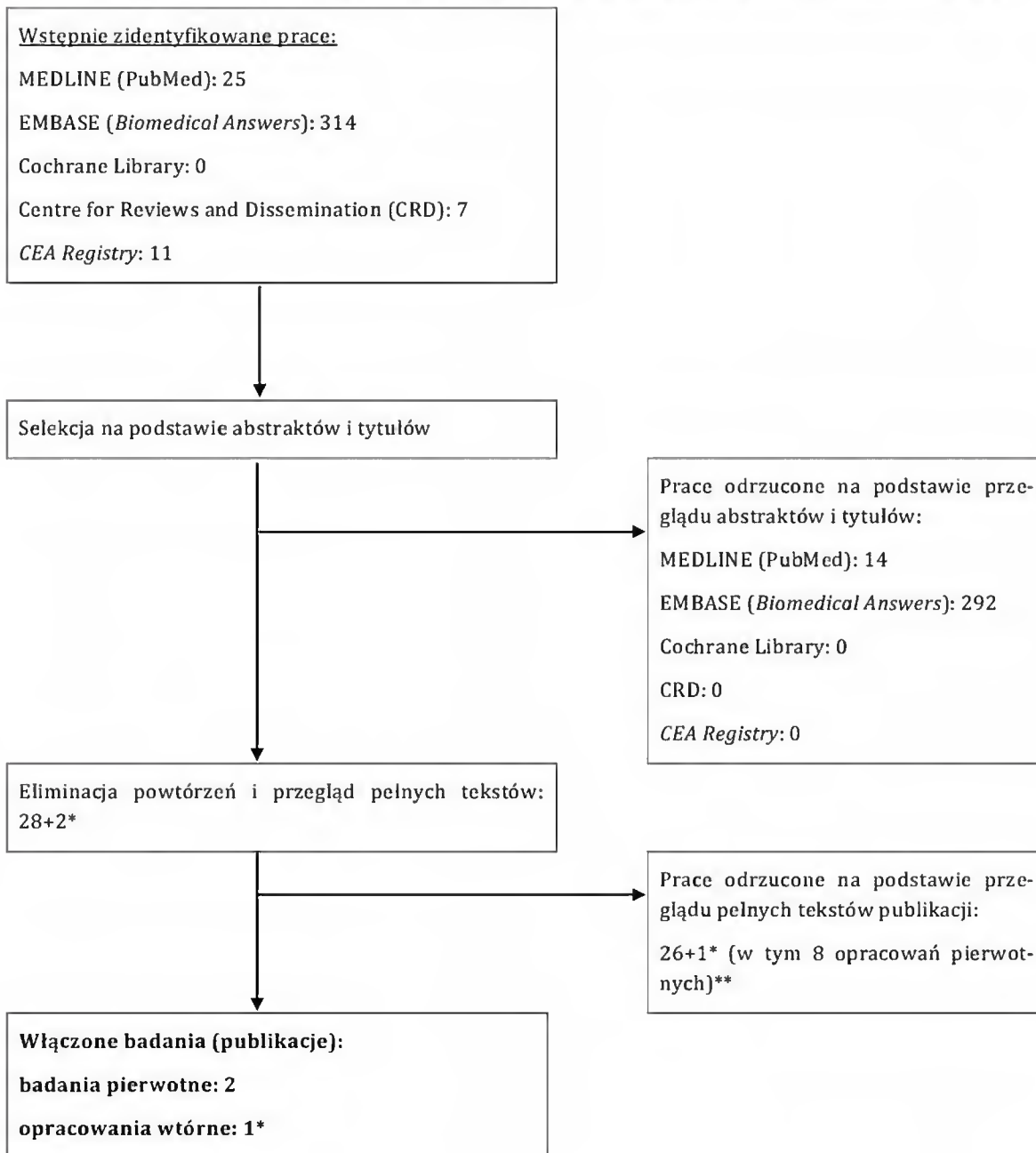
| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| | neoplasm* OR tumor* OR tumour*)) AND utilit*) AND (((fail* OR refractory OR resistant OR intoler* OR switch* OR discont* OR withdraw* OR nonrespon* OR inadequate respon* OR lack of respon* OR no respon* OR non-respon*) AND first line) OR (second line OR third line)) | |

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 30.11.2012 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------------|-------------------|
| #1 | renal cell carcinoma | 11* |
| #2 | kidney neoplasms | 0 |

* co odpowiada 44 wynikom w odniesieniu do wartości użyteczności.

Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki (diagram QUOROM).



* odnalezionych na stronie NICE;

** przyczyny wykluczenia podano w tabeli 60.

Tab. 59. Spis badań włączonych.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|--------------------|---------------------|--|
| badania pierwotne | | |
| 1 | Escudier 2009 | Escudier B, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, Srinivas S, Mulder SF, Fountzilias G, Peschel C, Flodgren P, Maneval EC, Chen I, Vogelzang NJ. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Sep 1;27(25):4068-75. |
| 2 | Motzer 2006 | Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2006 Jan 1;24(1):16-24. |
| opracowania wtórne | | |
| 3 | Thompson Coon 2010* | Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate and sunitinib for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2010;14(2):1-184. |

* odnaleziony na stronie NICE (w dokumentacji do wytycznych NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178. Issue date: August 2009; review date: June 2011).*

Tab. 60. Spis badań wykluczonych.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|-------------------|---|---|
| badania pierwotne | | |
| 1 | Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2007;356:2271-81. | brak oceny jakości życia/brak wyników dotyczących jakości życia |
| 2 | Shamash J, Steele JP, Wilson P, Nystrom M, Ansell W, Oliver RT. IPM chemotherapy in cytokine refractory renal cell cancer. <i>Br J Cancer.</i> 2003 May 19;88(10):1516-21. Soga N, Yamada Y, Nishikawa K, Hasegawa Y, Kise H, Arima K, Sugimura Y. Gemcitabine and capecitabine chemotherapy in Japanese patients with immunotherapy-resistant renal cell carcinoma. <i>Int J Urol.</i> 2009 Jun;16(6):576-9. Sunela KL, Koskinen S, Kellokumpu-Lehtinen PL. A phase-II study of combination of pegylated interferon alfa-2a and capecitabine in locally advanced or metastatic renal cell cancer. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2010 May;66(1):59-67. Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, | użyto kwestionariuszy generycznych do oceny jakości życia |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|--------------------|---|---|
| | <p>Liau K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. <i>Acta Oncol.</i> 2008;47(5):843-51.</p> | |
| 3 | <p>Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S, Bukowski RM. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Mar 10;27(8):1280-9.</p> | <p>brak wyników liczbowych dotyczących jakości życia; badanie dotyczące I linii leczenia raka nerki</p> |
| 4 | <p>Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Aug 1;26(22):3763-9.</p> | <p>wyniki dotyczące jakości życia dla leczenia I linii (badanie Motzer 2007)</p> |
| 5 | <p>Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. <i>Ann Oncol.</i> 2009 Nov;20(11):1803-12.</p> | <p>wyniki dotyczące jakości życia dla leczenia I linii</p> |
| opracowania wtórne | | |
| 6 | <p>Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. <i>Health Technol Assess.</i> 2010 Oct;14(Suppl. 2):41-6.</p> | <p>nie podano danych liczbowych odnośnie przyjętych wartości użyteczności</p> |
| 7 | <p>Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) 2009.*</p> | <p>wyszukiwanie w bazach wykonano bez filtrów nakierowanych na odnalezienie danych dotyczących użyteczności/jakości życia (nie wiadomo, czy i ile odnaleziono badań dotyczących jakości życia); wartości użyteczności przyjęto w oparciu o inne opracowania</p> |
| 8 | <p>Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Value Health.</i> 2010 Jan-Feb;13(1):55-60. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Value Health.</i> 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.</p> | <p>wartości użyteczności przyjęte w oparciu o przegląd Thompson-Coon 2010 (przyczyny odrzucenia powyżej)</p> |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|--|---------------------------------|
| 9 | <p>Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Aug 20;26(24):3995-4000.</p> <p>Pandharipande PV, Gervais DA, Mueller PR, Hur C, Gazelle GS. Radiofrequency ablation versus nephron-sparing surgery for small unilateral renal cell carcinoma: cost-effectiveness analysis. <i>Radiology.</i> 2008 Jul;248(1):169-78.</p> <p>Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>BJU Int.</i> 2011 Sep;108(5):665-72.</p> <p>Paz-Ares L, del Muro JG, Grande E, Díaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2010 Aug;35(4):429-38.</p> <p>Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>Value Health.</i> 2010 Sep-Oct;13(6):837-45.</p> <p>Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. <i>Clin Ther.</i> 2008 Feb;30(2):382-92.</p> <p>Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, Robertson J, Garrison L. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. <i>Value Health.</i> 2011 Sep-Oct;14(6):846-51.</p> <p>Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D, Martí B, Díaz Cerezo S. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Dec;13(12):869-77.</p> <p>Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, Xue W. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. <i>PLoS</i></p> | brak przeglądu dla użyteczności |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| | One. 2012;7(3):e32530. | |
| 10 | Botteman MF, Meijboom M, Foley I, Stephens JM, Chen YM, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. <i>Eur J Health Econ.</i> 2011 Dec;12(6):575-88. | przeszukiwano jedynie bazę Medline |
| 11 | Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. <i>The oncologist</i> 2011;16(Suppl2):23-31. Lambea J, Hinojo C, Lainez N, Lázaro M, León L, Rodríguez A, de Prado DS, Esteban E. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 2012 Sep;31 Suppl 1:S33-9. Sun M, Abdollah F, Schmitges J, Jeldres C, Shariat SF, Perrotte P, Karakiewicz PI. Clinical experience and critical evaluation of the role of everolimus in advanced renal cell carcinoma. <i>Open Access Journal of Urology</i> 2011;3(1):43-8. | opracowanie nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (brak informacji odnośnie przeszukiwanych baz) |
| 12 | Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int.</i> 2011 Nov;108(10):1556-63. | brak wyników liczbowych dotyczących jakości życia |
| 13 | Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. <i>J Chemother.</i> 2010 Apr;22(2):75-82. | opracowanie niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego (przeszukiwano jedynie bazę PubMed); nie podano wartości użyteczności w odnalezionych modelach |

* odnaleziony na stronie NICE (w dokumentacji do wytycznych NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 219. Issue date: April 2011.*).

Spis tabel


















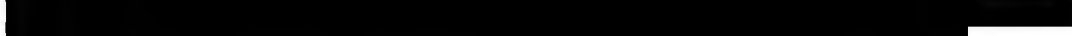
| | |
|---|----|
| Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO. | 12 |
| [REDACTED] | 25 |
| [REDACTED] | 27 |
| [REDACTED] | 28 |
| [REDACTED] | 29 |
| [REDACTED] | 29 |
| [REDACTED] | 31 |
| Tab. 8. Dawki aksytynibu, sorafenibu i ewerolimusu użyte w modelu. | 32 |
| [REDACTED] | 32 |
| [REDACTED] | 33 |
| [REDACTED] | 36 |
| [REDACTED] | 36 |
| [REDACTED] | 36 |
| [REDACTED] | 37 |
| Tab. 15. Koszty standardowego monitorowania chorego przed progresją choroby w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy). | 39 |
| Tab. 16. Koszty leczenia DN 3. lub 4. stopnia, PLN..... | 40 |
| [REDACTED] | 41 |
| [REDACTED] | 42 |
| Tab. 19. Koszty standardowego monitorowania chorego po progresji choroby w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy). | 44 |
| Tab. 20. Zużycie zasobów w ramach opieki hospicyjnej i domowej..... | 45 |
| Tab. 21. Koszty opieki u schyłku życia w ciągu miesiąca, tj. 30 dni (PLN; niezależne od przyjętej perspektywy). | 46 |
| [REDACTED] | 46 |
| [REDACTED] | 47 |
| [REDACTED] | 48 |
| Tab. 25. Wyniki badań pierwotnych dotyczących jakości życia w raku nerki włączonych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego..... | 53 |
| Tab. 26. Zmienne w probabilistycznej analizie wrażliwości i przypisane im rozkłady..... | 55 |
| [REDACTED] | 57 |
| [REDACTED] | 61 |
| [REDACTED] | 61 |
| [REDACTED] | 61 |

| | |
|-------|-----|
| | 62 |
| | 63 |
| | 66 |
| | 67 |
| | 67 |
| | 70 |
| | 70 |
| | 70 |
| | 73 |
| | 74 |
| | 74 |
| | 77 |
| | 77 |
| | 79 |
| | 79 |
| | 81 |
| | 107 |
| | 118 |

| | |
|---|-----|
| Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.11.2012 r. | 120 |
| Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 30.11.2012 r. | 120 |
| Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r. (Issue 11 of 12, Nov 2012)..... | 121 |
| Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r. | 121 |
| Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla aksytynibu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r. | 122 |

| | |
|--|-----|
| Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.11.2012 r..... | 124 |
| Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 04.12.2012 r..... | 126 |
| Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r. (Issue 11 of 12, Nov 2012)..... | 127 |
| Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r..... | 129 |
| Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 30.11.2012 r. | 130 |
| Tab. 59. Spis badań włączonych. | 132 |
| Tab. 60. Spis badań wykluczonych. | 132 |

Spis ilustracji

| | |
|---|-----|
| Ryc. 1. Schemat porównania pośredniego aksytynibu z ewerolimusem..... | 14 |
|  | 19 |
|  | 26 |
|  | 26 |
|  | 28 |
|  | 62 |
|  | 63 |
|  | 64 |
|  | 64 |
|  | 65 |
|  | 65 |
|  | 68 |
|  | 68 |
|  | 71 |
|  | 71 |
|  | 72 |
|  | 72 |
|  | 75 |
|  | 75 |
| Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla aksytynibu (diagram QUOROM)..... | 123 |
| Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w II linii lub kolejnych liniach leczenia raka nerki (diagram QUOROM)..... | 131 |

Piśmiennictwo

¹ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967> [stan na 29.11.2012 r.].

² Food and drug Administration. Axitinib.

<http://www.fda.gov/drugs/InformationOndrugs/Approveddrugs/ucm289439.htm> [stan na 15.11.2012 r.].

³ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Inlyta®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf [stan na 21.11.2012 r.]

⁴ Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.

⁵ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.

⁶ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebowitz D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-56.

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [stan na 14.12.2012 r.].

⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [stan na 14.12.2012 r.].

⁹ Wahlgren T, Kowalski, S Lundstam, et al. Evolution of Overall Survival in Renal Cell Carcinoma (2000–2008): Results from a Swedish Population-based Study, Abstract 7163, ECCO ESMO poster 2011. *European journal of cancer* 2011;47(Suppl.1):S524.

¹⁰ Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

- ¹¹ Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5601-8.
- ¹² Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib maleate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3995-4000.
- ¹³ Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011;108(5):665-72.
- ¹⁴ Inlyta: Charakterystyka Produktu Leczniczego. Wewnętrzne dane Zleceniodawcy.
- ¹⁵ Nexavar: Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf [stan na 01.12.2012 r.].
- ¹⁶ Afinitor: Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf [stan na 01.12.2012 r.].
- ¹⁷ Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <http://indeks.mp.pl/> [stan na 28.11.2012 r.].
- ¹⁸ Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2012).
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5129&szukana=Warto%20B6%E6%20Brefundacji%20Bcen%20Blek%20F3w%20Bwed%20B3ug%20Bkod%20F3w%20BEAN%20B> [stan na 28.11.2012 r.].
- ¹⁹ Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-sierpień 2012).
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5203&szukana=kwoty%20Brefundacji> [stan na 28.11.2012 r.].
- ²⁰ Uchwała Nr 30/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 października 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2012 r.
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5103&szukana=z%20Bdzia%20B3aln%20B6ci%20BNFZ%20Bza%20BIV%20Bkwarta%20B3%20B2011> [stan na 29.11.2012 r.].
- ²¹ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [stan na 29.11.2012 r.].
- ²² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.
<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 15.11.2012 r.].
- ²³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ²⁴ Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, Deshpande S, Worthy G, Noake C, Armstrong N, Severens JL, Kleijnen J. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior sys-

tematic treatment: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/61799/61799.pdf> [stan na 12.12.2012 r.].

²⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systematic treatment. Submitted by Pfizer Ltd. Single Technology Appraisal. (STA). Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. August 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/61807/61807.pdf> [stan na 17.12.2012 r.].

²⁶ Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, Neary MP, McCann L, Hodge R, Sternberg CN. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):311-23.

²⁷ Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Mar;40(3):194-202.

²⁸ Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(4):658-64.

²⁹ Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677> [stan na 21.11.2012 r.].

³⁰ NICE. Proposed Health Technology Appraisal. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systematic treatment. [http://www.nice.org.uk/media/66E/15/Scope-Renal_cell_carcinoma_locally_advanced_andor_metastatic_\(2nd_line\)-_Axtixinib.pdf](http://www.nice.org.uk/media/66E/15/Scope-Renal_cell_carcinoma_locally_advanced_andor_metastatic_(2nd_line)-_Axtixinib.pdf) [stan na 12.12.2012 r.].

³¹ Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011 Aug;29(8):673-85.

³² National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. London: NICE, 2009. <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> [stan na 13.12.2012 r.].

³³ Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl [stan na 05.11.2012 r.].