

Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Analiza w całości finansowana przez Ipsen Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.3.1 Dane demograficzne	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena wnioskowanej technologii	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry kliniczne	13
2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu	13
2.3.2 Metodyka przeprowadzonej metaanalizy sieciowej	14
2.3.3 Prawdopodobieństwo przejść	17
2.3.4 Kolejne linie leczenia (III linia leczenia)	21
2.3.5 Zdarzenia niepożądane	22
2.4 Użyteczności	23
2.4.1 Dane z zakresu HRQL w badaniu METEOR	23
4.10.1 Opublikowane badania dotyczących HRQL	25
4.10.2 Zdarzenia niepożądane – użyteczności	26
4.10.3 Wartości użyteczności wykorzystane w modelu	26
2.5 Koszty oraz struktura z użycia zasobów	27
2.5.1 Koszt substancji czynnych	28
2.5.2 Koszt podania leczenia	31
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia	32
2.5.4 Koszt leczenia podtrzymującego (BSC)	32
2.5.5 Koszt opieki terminalnej (end-of-life cost)	38
2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych	44
2.6 Zestawienie parametrów	54

2.7	Zakres analizy wrażliwości	54
2.7.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	55
2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
2.8	Wali dacja modelu	60
3	Wyniki	61
3.1	Kab ozantynib vs ewerolimus	61
3.1.1	Cena bez RSS	61
3.1.2	Cena z RSS	66
3.2	Kab ozantynib vs aksytynib	71
3.2.1	Cena bez RSS	71
3.2.2	Cena z RSS	76
3.3	Kab ozantynib vs niwolumab	81
3.3.1	Cena bez RSS	81
3.3.2	Cena z RSS	86
4	Ograniczenia	92
5	Dyskusja	94
6	Wnioski końcowe.....	96
7	Aneks – przegląd użyteczności	97
7.1	Metodyka przeglądu	97
7.2	Wyniki przeglądu	97
7.3	Omówienie włącz onych badań	99
7.4	Wnioski	99
8	Aneks – przegląd analiz ekonomicznych.....	100
8.1	Metodyka przeglądu	100
8.2	Wyniki przeglądu	101
9	Aneks – zestawienie parametrów	103
10	Aneks – wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2017 roku	106
11	Aneks – omówienie załącz onych plików MS Excel.....	110
12	Aneks – przedstawienie wyników NMA opartej na krzywych parametrycznych	111
	Spis rysunków	119
	Spis tabel.....	121
	Bibliogra fia.....	125

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AICC	skorygowane kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
LP	liczba porządkowa
MCMC	podejście <i>Markov Chain Monte Carlo</i>
mRCC	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem Cabometyxu® (kabozantynib) w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 60 mg w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

W analizie założono finansowanie kabozantynibu (Cabometyx®) w ramach nowej grupy limitowej, z limitem finansowania [REDAKTOWANE] z kategorią odpłatności: bezpłatny (wnioskowana jest refundacja kabozantynibu w ramach programu lekowego). [REDAKTOWANE]

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia kabozantynibem oraz ewerolimusem, aksyty nibem i niwolumabem. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości kabozantynibu względem technologii opcjonalnych), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Do wykonania analizy wykorzystano model zagraniczny (zaimplementowany w programie MS Excel), przygotowany przez firmę [REDAKTOWANE]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Analizowany model był modelem populacyjnym i uwzględniał oddziaływanie na siebie krzywych przeżycia (pole pod krzywą). Model uwzględnia 3 stany z zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 28 dni (co odpowiada częstotliwości wizyt lekarskich w badaniu METEOR). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (30 lat), co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z zaawansowanym mRCC oraz poprawy jakości życia. Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus). Ze względu, na brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksyty nibem oraz niwolumabem, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania kabozantynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (metaanaliza krzywych parametrycznych). W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, podaniem i monitorowaniem leczenia, leczeniem podtrzymującym, opieką terminalną, a także z działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL), informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2017 roku. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) opracowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Kabozantynib vs ewerolimus



Kabozantynib vs aksytynib



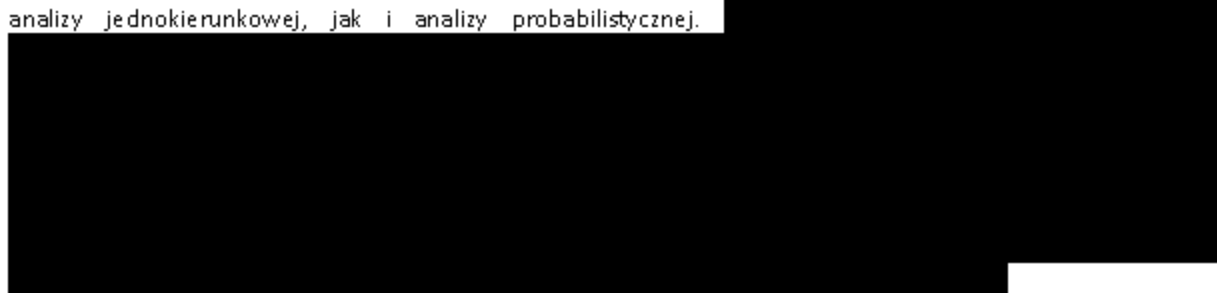
Kabozantynib vs niwolumab



Podsumowanie

Cabometyx® (kabozantynib) jest nową, doustną terapią, wskazaną do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Obecnie, jest on pierwszym oraz jedynym preparatem stosowanym w II linii leczenia RCC, dla którego uzyskano wyniki istotne statystycznie w zakresie trzech głównych punktów końcowych: OS, PFS oraz ORR względem standardowego leczenia.

W przypadku porównania kabozantynibu z którąkolwiek z technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie, uzyskano przyrost QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.



1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem Cabometyxu[®] (kabozantynib) w dawce 20 mg, 40 mg oraz 60 mg w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

1.2 Komparatory

W przypadku leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), technologiami opcjonalnymi dla kabozantynibu są ewerolimus, aksytynib i niwolumab (APD Cabometyx).

Ewerolimus oraz aksytynib są obecnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).

Obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce. W chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMIT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMIT) (AWA niwolumab). W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMIT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem (APD Cabometyx), niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

1.3 Populacja

Cabometyx[®] (kabozantynib) jest rekomendowany przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), komitet naukowy Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency*, EMA), w leczeniu zaawansowanego raka nerki (ang. *renal cell carcinoma* RCC) u dorosłych, po uprzednim leczeniu inhibitorami naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) w oparciu o wyniki dużego, randomizowanego badania 3 fazy, METEOR (Choueiri 2016). W wytycznych NCCN oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib (Cabometyx[®]), powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu. Natomiast w przypadku, gdy dostępne są oba schematy leczenia, tj. kabozantynib oraz niwolumab, rekomendowana jest którakolwiek z wyżej wymienionych substancji czynnych (wytyczne ESMO) [rekomendacja I, A]. W wytycznych *European Association of Urology* (EAU) podkreślono z kolei, że kabozantynib powinien być lekiem z wyboru u pacjentów z mRCC, u których nastąpiła progresja po jednej lub dwóch liniach terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) [rekomendacja stopnia A]. Niniejsza analiza ekonomiczna ocenia efektywność kosztową kabozantynibu w tej grupie pacjentów.

Analizowano populację pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3.1 Dane demograficzne

Analizowany model uwzględnia masę ciała pacjentów z RCC. Masa ciała wykorzystywana jest przy obliczaniu zużycia niwolumabu, który podawany jest w dawce 3 mg/kg m.c.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej preparatu Opdivo® (niwolumab), w ramach analizy przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z rakiem nerki wynosi 80,7 kg (AWA niwolumab). W analizie wrażliwości testowano wartość 77 kg. Powyższą wartość uzyskano z wyników badania ankietowego, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść kabozantynibu pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych (AEK Cabometyx).

1.5 Perspektywa

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

Ze względu na zakładany sposób finansowania kabozantynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [kabozantynib, ewerolimus, aksytynib oraz niwolumab], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie), dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Średni wiek pacjentów w badaniu METEOR wynosił 61 lat; 100% pacjentów w każdym ramieniu umiera w ciągu 30 lat (Choueiri 2016). Horyzont 30 lat jest

wystarczająco długi, aby odzwierciedlić wszystkie istotne różnice pod względem kosztów i efektów zdrowotnych wśród pacjentów z zaawansowanym RCC. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy 15 lat oraz 20 lat.

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

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

Poniżej przedstawiono wzór wykorzystany w celu uwzględnienia zjawiska dyskontowania. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, $t = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów. Zarówno koszty, jak i efekty w ciągu pierwszego nie są dyskontowane.

1.7 Cena wnioskowanej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Cabometyx[®], tabletki 20 mg, 40 mg oraz 60 mg po 30 sztuk w opakowaniu.

Analiza kliniczna wykazała wyższość kabozantynibu (Cabometyx[®]) stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF w porównaniu do ewerolimusu, aksytynibu oraz niwolumabu. Nie zachodzi zatem zapis art. 13.3. (Ustawa refundacyjna 2011).

Kabozantynib jest pierwszą i obecnie jedyną substancją o tej nazwie międzynarodowej, a żadna z obecnie refundowanych molekuł dla tych samych wskazań (tj. aksytynib i ewerolimus) nie ma podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania ani podobnej skuteczności. Zatem kabozantynib nie może być kwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych i wymaga stworzenia odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowana jest refundacja kabozantynibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).



2 Metodyka analizy

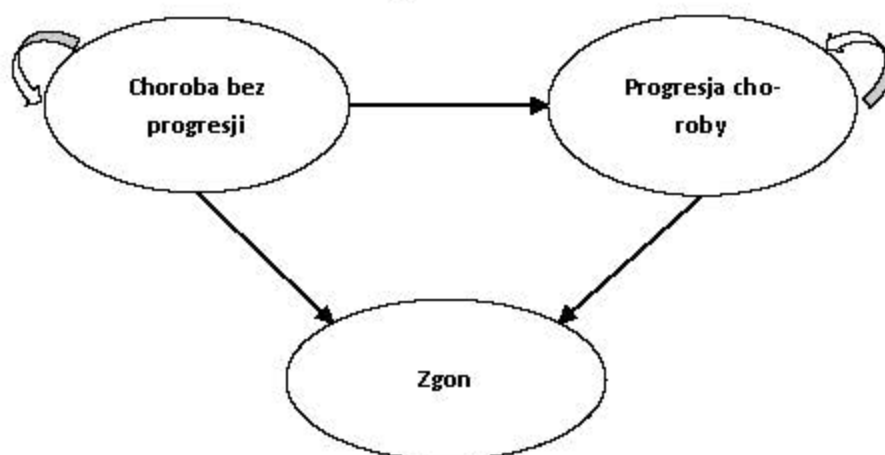
2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony przez firmę [REDAKTOR] na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych.

2.2 Opis modelu

Zastosowano model populacyjny uwzględniający krzywe przeżycia oraz przeżycia bez progresji (pole pod krzywą). Model składa się z trzech stanów zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon (patrz rysunek zamieszczony poniżej). Wszyscy pacjenci są włączani do modelu w stanie zdrowia wolnym od progresji (po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF]). Pacjenci pozostają w stanie zdrowia wolnym od progresji do czasu, aż doświadczą progresji lub zgonu. Gdy pacjenci przejdą do stanu progresji choroby (ang. *progressed disease*), pozostają w nim aż do zgonu.

Rys. 1. Struktura modelu ekonomicznego.



Struktura modelu jest odpowiednia, aby wychwycić różnice pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*) w poszczególnych stanach zdrowia (bez progresji i progresja) i dekrementu użyteczności związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 28 dni (4 tygodnie), co odpowiada częstotliwości wizyt lekarskich w badaniu METEOR. Dodatkowo wprowadzono korektę połowy cyklu, aby uzyskać precyzyjne oszacowania PFS, OS i TTD. Długość cyklu odpowiada punktom czasowym pomiarów i wizytom *follow-up* w kluczowym badaniu METEOR.

Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.

	Podejście	Źródło/Uzasadnienie
Model	Model populacyjny uwzględniający krzywe przeżycia i przeżycia bez progresji (ang. <i>partitioned survival model</i>).	Może być uznany za jedną ze standardowych metod dla populacyjnej analizy przeżycia pacjentów z rakiem.
Stany zdrowia	Trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon.	Struktura modelu i wykonywane stany zdrowotne odzwierciedlają naturalny przebieg choroby. Co więcej, są typowe dla modelowania w przerzutowej onkologii.
Zdarzenia niepożądane	Włączone do modelu jako 1 zdarzenie czasowe. Wiąże się z dodatkowym kosztem i utratą użyteczności.	W oparciu o zaobserwowane zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 pojawiające się podczas leczenia (TEAE), występujące u więcej niż 5% populacji i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. Zdarzenia niepożądane dla aksytynibu pozyskano z ChPL dostępnej na stronie EMA. Nie zidentyfikowano TEAE dla niwolumabu, zamiast tego wykorzystano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).
Jakość życia związana ze zdrowiem	Oszacowano wartości użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia. Założono, że użyteczności przed progresją i po niej są niezwiązane z leczeniem.	Użyteczności oparto na kwestionariuszu EQ-5D, który został wykorzystany w badaniu METEOR. Uznano, że w przypadku wszystkich terapii występują użyteczności specyficzne dla danych stanów zdrowia oraz redukcje użyteczności związane z doświadczanymi przez pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi.
Zużycie zasobów i koszty	Koszt leczenia. Koszty monitorowania leczenia. Koszty leczenia podtrzymującego. Koszty opieki terminalnej. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	W oparciu o referencyjne koszty dla Polski, literaturę i opinie ekspertów.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie METEOR (Choueiri 2016). Dane dotyczące OS i PFS w badaniu METEOR wykorzystano w celu oszacowania odsetka pacjentów w każdym ramieniu terapii w każdym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia po progresji w danym punkcie czasowym oszacowano jako różnicę pomiędzy całkowitym przeżyciem i przeżyciem wolnym od progresji choroby. Ze względu na to, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem oraz niwolumabem, przeprowadzono metaanalizę sieciową porównującą wyżej wymienione terapie w sposób pośredni, szczegółowe informacje na temat przeprowadzonej metaanalizy opisano poniżej. Tabela zamieszczona poniżej podsumowuje kluczowe dane wejściowe dotyczące efektywności klinicznej w modelu.

Tab. 3. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności w modelu.

	Dane wejściowe w modelu	
	Kabozantynib vs aksytynib	Kabozantynib vs ewerolimus
	Kabozantynib vs niwolumab	
Efektywność kliniczna	Pozyskano dane z badań CheckMate025, RECORD-1, TARGET i AXIS i skorygowano krzywe efektywności klinicznej dla aksytynibu i niwolumabu względem badania METEOR.	Dane z poziomu pacjenta w badaniu METEOR (źródło danych dotyczących skuteczności w modelu: badanie METEOR).
Rozkłady dla danych z zakresu efektywności klinicznej (PFS, OS, TTD)	Eksponecjalny Gompertza Log-logistyczny Log-normalny Weibulla	Eksponecjalny Gompertza Log-logistyczny Log-normalny Weibulla Uogólniony gamma
Najlepsze rozkłady przypisane do PFS, OS i TTD	PFS: log-normalny OS: log-normalny TTD: log-normalny	PFS: log-logistyczny OS: log-logistyczny TTD: log-normalny

2.3.2 Metodyka przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Autorzy modelu rozważyli dwie różne metody metaanalizy sieciowej jako źródło danych do modelu (porównanie kabozantynibu z aksytynibem i niwolumabem): metaanalizę sieciową opartą na hazardzie względnym (HR) oraz metaanalizę opartą na krzywych parametrycznych.

W przypadku NMA opartej na HR, założenie proporcjonalnego hazardu zachodzi dla każdej porównywanej pary komparatorów uwzględnionych w analizie, co nie zawsze może być prawdą. Gdy dojdzie do naruszenia założenia proporcjonalnego hazardu, parametr HR będzie zależał od czasu. Zastosowanie stałej wartości HR, w takich przypadkach nie jest pożądane (HR może zmieniać się wraz z upływem czasu). NMA oparta na krzywych parametrycznych nie stosuje założenia proporcjonalnego hazardu między porównywanymi parami komparatorów.

W celu wyboru odpowiedniej metody NMA testowano założenie proporcjonalnego hazardu dla krzywych wyekstrahowanych z badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. Wyniki przeprowadzonego testu wykazały, że krzywe z badania CheckMate 025 (niwolumab) oraz TARGET (sorafenib) nie spełniają założeń proporcjonalnego hazardu (w przypadku krzywych z badania METEOR założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione). W związku z powyższym uznano, że NMA oparta na krzywych parametrycznych jest bardziej odpowiednia względem NMA opartej na HR. NMA opartą na krzywych parametrycznych wykonano w sposób opisany w publikacji Ouwens et al. 2011 (Ouwens 2010).

Metaanalizę wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Uwzględniono 5 modeli parametrycznych: eksponecjalny, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny i log-normalny (w przypadku NMA, niemożliwe było sprawdzenie dopasowania uogólnionego rozkładu gamma, ze względu na niedostępność uogólnionej funkcji gamma w programie *WinBugs*).

Podstawowym założeniem przeprowadzonej metaanalizy była przechodniość efektów leczenia (ang. *transitivity*), dzięki czemu możliwe było zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie porównanie krzywych przeżycia ze wszystkich badań, bazując na porównaniu poprzez wspólny komparator. Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem podejścia *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC). Przyjęto model efektów stałych. Wyniki oparto na wartościach 50 000 iteracji, przy czym uwzględniono 25 000 obserwacji wstępnych (ang. *burn in*). Zbieżność symulacji sprawdzano przy wykorzystaniu testu Gelmana-Rubina (Gelman 1992).

W tabelach zamieszczonych poniżej, podsumowano wyniki przeprowadzonej NMA.

Tab. 4. Wartości parametrów (w przypadku OS i PFS) oszacowane dla poszczególnych krzywych parametrycznych – wyniki NMA.

Model parametryczny		OS		PFS	
Weibulla	Parametry rozkładu	Skala λ	Kształt λ	Skala λ	Kształt λ
	Ewerolimus	0,015	1,364	0,086	1,317
	Kabozantynib	0,006	1,497	0,035	1,418
	Niwolumab	0,005	1,627	0,100	1,167
	Aksytynib	0,014	1,427	0,042	2,015
Gompertza	Parametry rozkładu	Skala a	Kształt b	Skala a	Kształt b
	Ewerolimus	0,028	0,041	0,140	0,026
	Kabozantynib	0,018	0,048	0,065	0,060
	Niwolumab	0,016	0,067	0,153	0,012
	Aksytynib	0,028	0,082	0,078	0,363
Log-logistyczny	Parametry rozkładu	Skala a	Kształt b	Skala a	Kształt b
	Ewerolimus	0,010	1,631	0,056	1,968
	Kabozantynib	0,004	1,724	0,024	1,825
	Niwolumab	0,002	1,981	0,064	1,778
	Aksytynib	0,010	1,697	0,010	2,875
Log-normalny	Parametry rozkładu	Położenie μ	Kształt σ	Położenie μ	Kształt σ
	Ewerolimus	2,792	1,077	1,481	0,858
	Kabozantynib	3,130	1,030	2,057	
	Niwolumab	3,033	0,917	1,620	0,932
	Aksytynib	2,755	1,028	1,594	
Eksponencjalny	Parametry rozkładu	Wskaźnik λ		Wskaźnik λ	
	Ewerolimus	0,041		0,155	
	Kabozantynib	0,028		0,086	
	Niwolumab	0,032		0,129	
	Aksytynib	0,041		0,173	

Tab. 5. Wartości parametrów (w przypadku TTD) oszacowane dla poszczególnych krzywych parametrycznych – wyniki NMA.

Model parametryczny		TTD	
Weibulla	Parametry rozkładu	Skala λ	Kształt λ
	Ewerolimus	0,1154099	1,0868031
	Kabozantynib	0,03558511	1,29724780
	Niwolumab	0,07889958	1,06135380
Gompertza	Parametry rozkładu	Skala a	Kształt b
	Ewerolimus	0,14913911	-0,01025817
	Kabozantynib	0,06390122	0,02539831
	Niwolumab	0,10006996	-0,01158243
Log-logistyczny	Parametry rozkładu	Skala a	Kształt b
	Ewerolimus	0,05595071	1,84985175
	Kabozantynib	0,01989904	1,78447746
	Niwolumab	0,03814536	1,65509276
Log-normalny	Parametry rozkładu	Położenie μ	Kształt σ
	Ewerolimus	1,6019037	0,8912153
	Kabozantynib	2,1938518	0,9434649
	Niwolumab	1,995370	1,000019
Eksponencjalny	Parametry rozkładu	Wskaźnik λ	
	Ewerolimus	0,1406062	
	Kabozantynib	0,07736376	
	Niwolumab	0,09121277	

Oczekiwane parametryczne krzywe przeżycia (OS) – patrz rysunki zamieszczone w aneksie 12 niezależnie od wykorzystanego modelu parametrycznego, wykazały przewagę kabozantynibu względem komparatorów uwzględnionych w analizie (ewerolimus, aksyty nib, niwolumab). Na wygenerowanych krzywych przedstawiono również porównanie kabozantynibu względem placebo (BSC) oraz sorafenibu – są to komparatory wykorzystane przez autorów modelu, które nie stanowią technologii opcjonalnych względem kabozantynibu w warunkach polskich. W przypadku modelu Gompertza, uzyskano PFS dla kabozantynibu na poziomie zbliżonym do pozostałych komparatorów, natomiast w przypadku modelu Weibulla po 24 miesiącach PFS dla niwolumabu było wyższe niż dla kabozantynibu. Statystyki przeprowadzone w zakresie sprawdzenia dopasowania danych do poszczególnych modeli, wykazały, że model Weibulla, Gompertza oraz eksponencjalny charakteryzują się najgorszym dopasowaniem (informacje na temat dopasowania modeli parametrycznych do danych opisano w rozdziale 2.3.3).

W przypadku analizy klinicznej, metaanalizę sieciową przeprowadzono w oparciu o HR (AEK Cabometyx). Zarówno w przypadku NMA opartej na HR, jak i NMA opartej na krzywych parametrycznych, uzyskano wyniki na korzyść kabozantynibu. W przypadku NMA przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej kabozantynibu, w zakresie porównania aksyty nibu z sorafenibem, oprócz badania AXIS włączono dodatkowe badanie Qin 2015 (Qin 2015). Powyższego badania nie uwzględnili w swojej NMA autorzy

modelu (NMA oparta na krzywych parametrycznych). Ze względu na fakt, że badanie Qin 2015 miało podobną konstrukcję jak badanie AXIS oraz wyniki uzyskane z obu badań były porównywalne, nie powinno wpłynąć to na różnice w wynikach uzyskanych z obu metaanaliz sieciowych (tj. NMA opartej na HR oraz NMA opartej na krzywych parametrycznych).

2.3.3 Prawdopodobieństwa przejść

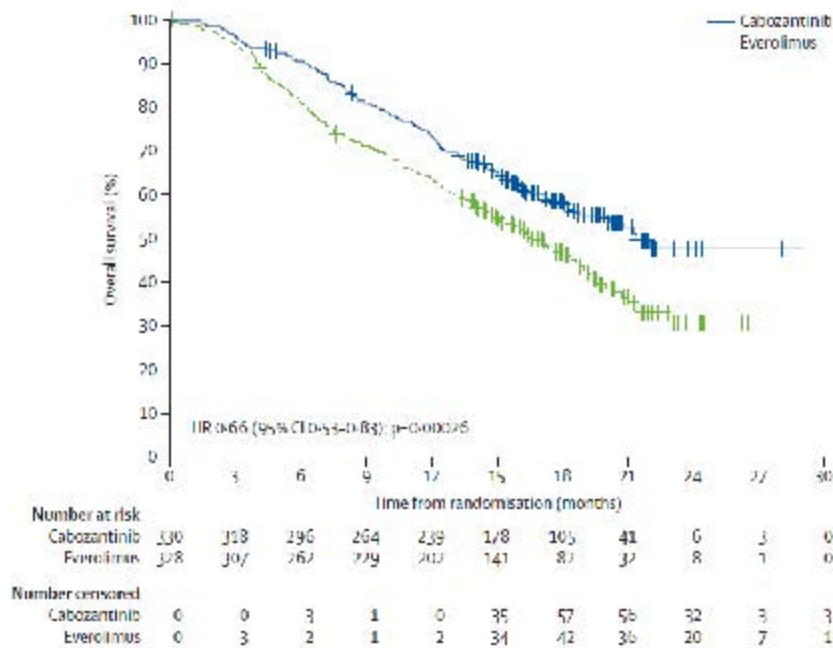
2.3.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

W celu oszacowania OS w ramionach kabozantynibu i ewerolimusu, jak wspomniano powyżej, użyto bezpośrednich danych z poziomu pacjenta z badania METEOR. Rysunek zamieszczony poniżej (Rys. 2) obrazuje krzywe Kaplana-Meiera dla danych dotyczących OS z badania METEOR. Parametryczne modele przeżycia (eksponencjalny, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony Gamma) dopasowano do danych z poziomu pacjenta w badaniu METEOR (patrz rozdział 2.3.2). W celu określenia najlepszego dopasowania modelu, testowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), skorygowane kryterium informacyjne Akaike (AICC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) (tabele zamieszczone poniżej), a także wizualne dopasowanie krzywych. Najbardziej odpowiedni model wyselekcjonowano w oparciu o kombinację wyżej wymienionych czynników. Na potrzeby oszacowań OS dla porównań niwolumabu i aksytynibu wykorzystano wyniki uzyskane z NMA (patrz rozdział 2.3.2).

W modelu uwzględniono również korekcje OS o *cross-over* (porównanie kabozantynibu z aksytynibem). W przypadku badań RECORD-1 oraz TARGET, pacjenci z grupy stosującej placebo, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy ewerolimusu/sorafenibu, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ *cross-over*.

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz statystycznych (AIC, AICC, BIC), uznano, że rozkład log-logistyczny daje najlepsze dopasowanie w przypadku danych z badania METEOR (porównanie kabozantynibu względem ewerolimusu), a rozkład log-normalny – w przypadku danych uzyskanych z metaanalizy sieciowej (model log-normalny zastosowano w przypadku porównań kabozantynibu względem niwolumabu oraz aksytynibu). W analizie jednokierunkowej testowano inne modele parametryczne.

Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (data odcięcia danych 31 grudnia 2015).



Tab. 6. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących OS z badania METEOR – kabozantynib.

Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Loglogistic	1254,15	Loglogistic	1254,19	Loglogistic	1261,75
Weibull	1256,13	Weibull	1256,17	Weibull	1263,73
Gamma	1256,53	Gamma	1256,60	Lognormal	1267,93
Lognormal	1257,92	Lognormal	1257,95	Gamma	1265,52
Gompertz	1264,42	Exponential	1264,455	Exponential	1272,017
Exponential	1274,41	Gompertz	1274,43	Gompertz	1278,21

Tab. 7. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących OS z badania METEOR – ewerolimus.

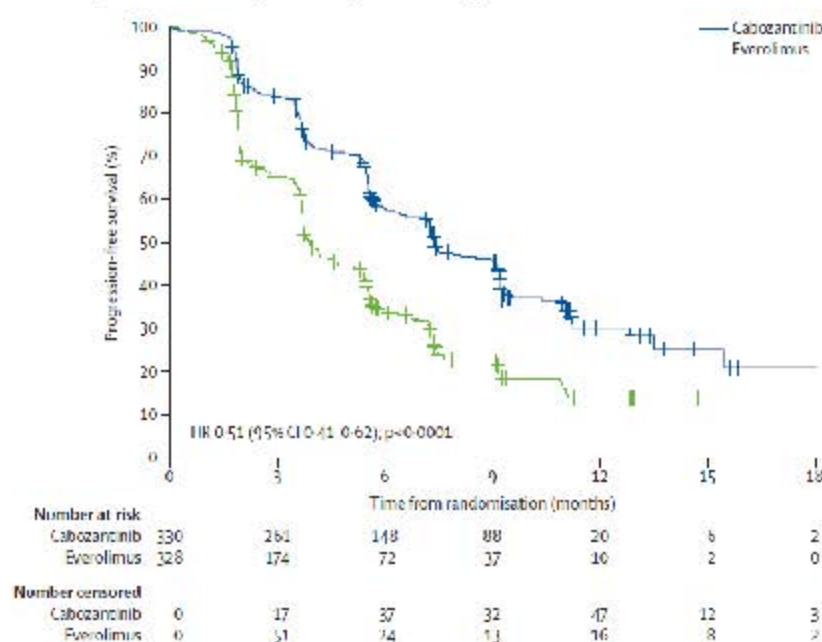
Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Weibull	1487,54	Weibull	1487,57	Weibull	1495,12
Loglogistic	1487,61	Loglogistic	1487,65	Loglogistic	1495,20
Gamma	1488,23	Gamma	1488,30	Gamma	1499,60
Lognormal	1492,45	Lognormal	1492,49	Lognormal	1500,04
Gompertz	1493,90	Exponential	1493,94	Exponential	1501,49
Exponential	1503,30	Gompertz	1503,31	Gompertz	1507,09

2.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Podobnie jak w przypadku OS, w celu określenia PFS w ramionach kabozantynibu i ewerolimusu wykorzystano bezpośrednio dane z poziomu pacjenta zaczerpnięte z badania METEOR (patrz rysunek zamieszczony poniżej). Parametryczne modele przeżycia (eksponencjalny, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony Gamma) dopasowano do danych z poziomu pacjenta w badaniu METEOR (patrz rozdział 2.3.2). W celu określenia najlepszego dopasowania modelu, testowano kryterium informacyjne Akaike (AIC) skorygowane kryterium informacyjne Akaike (AICC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) (tabele zamieszczone poniżej), a także wizualne dopasowanie krzywych. Najbardziej odpowiedni model wyselekcjonowano w oparciu o kombinację wyżej wymienionych czynników. Na potrzeby oszacowań PFS dla porównań niwolumabu i aksytynibu wykorzystano wyniki uzyskane z NMA (patrz rozdział 2.3.2).

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz statystycznych (AIC, AICC, BIC) uznano, że rozkład log-logistyczny daje najlepsze dopasowanie w przypadku danych z badania METEOR (porównanie kabozantynibu względem ewerolimusu), a rozkład log-normalny – w przypadku danych uzyskanych z metaanalizy sieciowej (model log-normalny zastosowano w przypadku porównań kabozantynibu względem niwolumabu oraz aksytynibu). W analizie jednokierunkowej testowano inne modele parametryczne.

Rys. 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (niezależny komitet do spraw radiologii, data odcięcia danych 22 maja 2015).



Tab. 8. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących PFS z badania METEOR – kabozantynib.

Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Loglogistic	1205,81	Loglogistic	1205,85	Loglogistic	1213,41
Weibull	1213,37	Weibull	1213,41	Weibull	1220,97

Gamma	1209,01	Gamma	1209,08	Lognormal	1220,40
Lognormal	1212,02	Lognormal	1212,05	Gamma	1219,61
Gompertz	1229,14	Exponential	1229,17	Exponential	1236,74
Exponential	1238,40	Gompertz	1238,41	Gompertz	1242,20

Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących PFS z badania METEOR – ewerolimus.

Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Lognormal	1165,83	Lognormal	1165,87	Lognormal	1173,42
Gamma	1167,55	Loglogistic	1167,61	Loglogistic	1175,16
Loglogistic	1167,58	Gamma	1167,62	Gamma	1178,93
Weibull	1197,33	Weibull	1197,37	Weibull	1204,92
Gompertz	1219,26	Exponential	1219,30	Gompertz	1224,42
Exponential	1220,63	Gompertz	1220,64	Exponential	1226,85

2.3.3.3 Czas do przerwania leczenia (TTD)

W modelu, czas do przerwania leczenia (TTD) określał odsetek pacjentów leczonych w poszczególnych punktach czasowych. Dla kabozantynibu i ewerolimusy czas trwania leczenia oparto na danych dotyczących TTD przyjętych z badania METEOR. Parametryczne krzywe przeżycia oszacowane na podstawie danych z badania METEOR wskazują, iż czas trwania leczenia będzie inny niż PFS w obu badanych grupach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu, pacjenci mogli kontynuować terapię po progresji według uznania badacza: 74/193 (38%) pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 71/226 (31%) pacjentów z grupy ewerolimusy kontynuowało terapię mimo progresji choroby. Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich (zapisami obecnego programu lekowego oraz projektem programu lekowego dla kabozantynibu). Pacjenci leczeni w ramach istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego, w przypadku wystąpienia progresji choroby, przerywają leczenie. W związku z powyższym, wykorzystanie krzywych z badania METEOR stanowi ograniczenie zastosowanego modelu, jednak było nieuniknione, ze względu na brak innych danych.

W przypadku innych technologii opcjonalnych, TTD pozyskano z danych literaturowych. W przypadku braku danych dotyczących TTD, stosowano krzywą PFS z NMA jako przybliżone oszacowanie TTD.

TTD dla niwolumabu oparto na danych z raportu NICE (NICE niwolumab). Nie zidentyfikowano krzywych TTD dla aksytynibu, z tego względu zaimplementowano w zamian rozkład PFS wygenerowany z NMA.

W przypadku rozkładu log-normalnego, uzyskano najniższe wartości AIC, AICC i BIC (patrz tabela zamieszczona poniżej), z tego względu został on uznany za rozkład najlepiej dopasowany do rzeczywistych danych z badania METEOR (porównanie kabozantynibu z ewerolimusem). Dane dotyczące TTD dla niwolumabu również zostały dopasowane do rozkładu log-normalnego. W analizie jednokierunkowej testowano inne modele parametryczne.

Tab. 10. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących TTD z badania METEOR – kabozantynib.

Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Loglogistic	1793,71	Loglogistic	1793,75	Loglogistic	1801,32
Gamma	1793,82	Gamma	1793,89	Gamma	1805,22
Lognormal	1792,67	Lognormal	1792,71	Lognormal	1800,28
Weibull	1805,85	Weibull	1805,88	Weibull	1813,45
Gompertz	1820,54	Gompertz	1820,58	Gompertz	1828,14
Exponential	1824,54	Exponential	1824,55	Exponential	1828,34

Tab. 11. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących TTD z badania METEOR – ewerolimus.

Model	AIC	Model	AICC	Model	BIC
Lognormal	1701,25	Lognormal	1701,28	Lognormal	1708,80
Gamma	1701,76	Gamma	1701,83	Gamma	1713,08
Loglogistic	1707,81	Loglogistic	1707,85	Loglogistic	1715,36
Weibull	1747,55	Weibull	1747,58	Weibull	1755,09
Exponential	1753,65	Exponential	1753,66	Exponential	1757,42
Gompertz	1755,60	Gompertz	1755,64	Gompertz	1763,15

2.3.3.4 Zmiany w prawdopodobieństwach przejść wraz z upływem czasu

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy (30 lat), krzywe ekstrapolowano poza czas trwania badania klinicznego (do końca horyzontu czasowego założonego w modelu). Wiąże się to z niepewnością oszacowanych wyników.

2.3.4 Kolejne linie leczenia (III linia leczenia)

Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, mają możliwość przejścia do III linii leczenia. W modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, w ramach kolejnych linii leczenia (III linia leczenia), pacjenci mogli stosować: aksytynib, kabozantynib, ewerolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz BSC. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wynikach badania ankietowego, w Polsce w ramach III linii leczenia, dostępne jest jedynie BSC, dlatego też w modelu przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia 100% pacjentów stosuje BSC – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 12. Rozkład kolejnych terapii po zaprzestaniu leczenia.

Wyjściowa terapia	Terapie dostępne w modelu w przypadku III linii leczenia					
	Aksytynib	Ewerolimus	Sunitynib	Sorafenib	Pazopanib	BSC
Kabozantynib	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Aksytynib	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Ewerolimus	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Niwolumab	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%

Założono, że po progresji, pacjenci od razu otrzymują III linię leczenia (czas oczekiwania na rozpoczęcie terapii w III linii = 0 dni). Zgodnie z wynikami badania ankietowego, w modelu przyjęto, że leczenie III linii (leczenie BSC) trwa średnio 4,5 miesiąca (135 dni, przy założeniu, że miesiąc ma 30 dni; arkusz w modelu: Dane wejściowe). W analizie wrażliwości, w jednym ze scenariuszy testowano wpływ kosztów leczenia III linii na uzyskany ICUR (tj. nie uwzględniono kosztów ponoszonych na kolejne linie leczenia [III linia, BSC]).

2.3.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 pojawiające się podczas leczenia (TEAE) i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. W przypadku kabozantynibu oraz ewerolimusu częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie ostatecznych wyników badania METEOR. Zdarzenia niepożądane dla aksytynibu pozyskano z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie EMA (ChPL Inlyta). Nie zidentyfikowano TEAE dla niwolumabu, zamiast tego wykorzystano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) raportowane w badaniu CheckMate 025 (Motzer 2015).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 13. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie (%)			
	Kabozantynib N=331	Ewerolimus N=322	Aksytynib N=672	Niwolumab N=406
Anemia	5,7	16,5	1,6	1,7
Biegunka	13,0	2,2	10,2	1,2
Zmęczenie	10,9	7,5	10,9	2,5
Hiperglikemia	0,9	5,0	0,0	1,2
Nadciśnienie	14,8	3,7	23,0	0,0
Erytrodyze stęzia dłońowo-podeszwowa	8,2	0,9	7,6	0,0

Przyjęto założenie, że czas trwania zdarzenia niepożądanego (w zakresie zmiany użyteczności stanu) w analizowanym modelu wynosi 4 tygodnie [cykl]. To założenie opiera się na stwierdzeniu, że w badaniu METEOR średni czas trwania zdarzenia niepożądanego wynosił około 19 dni w obu badanych grupach: kabozantynibu i ewerolimusu. Biorąc pod uwagę, że nie jest możliwe, aby dokładnie oszacować czas trwania zdarzeń niepożądanych dla każdego komparatora (z powodu braku dostępu do danych z poziomu pacjenta), dla wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie przyjęto taką samą wartość. Czas trwania zdarzeń niepożądanych został zaokrąglony w górę do czasu trwania cyklu w modelu (4 tygodnie, czyli 1 cykl).

W modelu przyjęto, że średnia liczba epizodów AE doświadczanych przez pacjenta (niezależnie od stosowanego leczenia), wynosi 1,16 epizodów. Niniejszą wartość ustalono na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta z badania METEOR, w którym liczba epizodów AE doświadczanych przez pacjentów

była porównywalna w obu badanych ramionach (1,17 kabozantynib vs 1,15 ewerolimus). W tabeli poniżej podsumowano dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych, przyjęte w analizowanym modelu.

Tab. 14. Dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu.

Stan	Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Liczba epizodów doświadczanych przez pacjenta
Zdarzenia 3/4 stopnia nasilenia	4 tyg. – założenie	1,16

2.4 Użyteczności

Wartości użyteczności przyjęto za autorami modelu. Poniżej omówiono źródła wartości użyteczności wykorzystane przez autorów modelu. Dodatkowo przeprowadzono własny przegląd wartości użyteczności (patrz aneks 7).

2.4.1 Dane z zakresu HRQL w badaniu METEOR

Zmiany pod względem mobilności, samoopieki, codziennych aktywności, odczuwania bólu/dyskomfortu, niepokoju/depresji oraz ogólny stan zdrowia w badaniu METEOR mierzono przy zastosowaniu kwestionariusza *EuroQol Health questionnaire instrument* (EQ-5D-5L). Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed każdą wizytą kliniczną nie później niż 30 dni po ostatnim podaniu badanego leku.

EQ-5D-5L przekształcono w pojedynczą wartość indeksu normalizowaną w siedmiu różnych krajach,¹ w których indeks został zwalidowany. Wartości indeksu mieszczą się w zakresie od 0 do 1, a wyższy wynik indeksu oznacza lepsze zdrowie. Wyjściowo, mediana wartości indeksu EQ wynosiła 0,8200 w grupie kabozantynibu i 0,8270 w grupie ewerolimusu. Nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy terapiami pod względem wyników indeksu EQ. Rysunek poniżej obrazuje średnią zmianę pod względem indeksu EQ od początku badania.

¹ Siedem krajów uwzględniła Niemcy, Danię, Hiszpanię, Francję, Wielką Brytanię, Holandię i USA.

Średnia wartość EQ5D w badaniu METEOR dla pacjentów bez progresji wyniosła 0,776 (błąd standardowy 0,032). Dekrement użyteczności występujący u pacjentów z progresją wynosi 0,048 (błąd standardowy 0,009). To skutkuje wartością użyteczności dla stanu zdrowia po progresji: $0,776 - 0,048 = 0,728$. Powyższe wartości zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej.

4.10.1 Opublikowane badania dotyczących HRQL

Autorzy modelu dodatkowo wykonali przegląd literatury w celu porównania wartości użyteczności pochodzących z opublikowanych badań z szacunkami z badania METEOR. Zostało to uznane za szczególnie ważne, ponieważ ostatni pomiar w badaniu METEOR przeprowadzono po 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku, a krótki okres obserwacji pod względem oceny HRQL po zaprzestaniu stosowania badanego leku może prowadzić do przeszacowania użyteczności pacjentów podczas progresji choroby.

Systematyczny przegląd literatury koncentrował się na dowodach z opublikowanych oryginalnych badań klinicznych (dodatkowo autorzy modelu przeszukali zgłoszenia do NICE w zakresie kluczowych technologii opcjonalnych, uwzględnionych w ramach niniejszej analizy).

Zidentyfikowano następujące dokumenty, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu:

- aksytynib: NICE aksytynib;
- ewerolimus: NICE ewerolimus;
- niwolumab: NICE niwolumab;
- Swinburn et al. 2010.

Wartości użyteczności dla PFS oszacowane na podstawie badania AXIS (NICE aksytynib) i Check-Mate025 (NICE niwolumab) stanowią najniższe i najwyższe oszacowanie użyteczności dla stanu zdrowia bez progresji zidentyfikowane w literaturze. Eksperti kliniczni, których opinii zasięgnięto w ramach oceny niwolumabu (*single technology appraisal*) stwierdzili, że różnica pomiędzy oszacowaniami użyteczności wynika najprawdopodobniej z różnic pod względem demografii pacjentów uwzględnionych w badaniach, a nie z otrzymanych terapii (NICE niwolumab).

Wartości użyteczności po progresji wahały się pomiędzy 0,355 i 0,730. Najmniejsza wartość 0,355 została opublikowana w pracy Swinburn et al. 2010 (Swinburn 2010). Oszacowana wartość różni się zasadniczo od wartości użyteczności dla stanu zdrowia po nastąpieniu progresji szacowanej bezpośrednio dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Jest to prawdopodobnie spowodowane przyjęciem innej metodologii uzyskiwania wartości użyteczności (TTO). Największą wartość użyteczności, podobnie jak w przypadku wartości użyteczności dla PFS zidentyfikowano w ocenie NICE dla niwolumabu (NICE niwolumab).

Wartości użyteczności zidentyfikowane przez autorów modelu w odnalezionych opracowaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 16. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności dla PFS i stanu zdrowia po progresji, a także redukcja wartości użyteczności z powodu AE.

Stan	METEOR	Aksytynib	Ewerolimus	Niwolumab	Swinburn et al. 2010
Bez progresji	0,776	0,692	0,758	0,800	0,795
Progresja	0,728	0,610	0,683	0,730	0,355
Utrata użyteczności z powodu AE	-0,048	NA	-0,050	Szczegóły w Tab. 17	

4.10.2 Zdarzenia niepożądane – użyteczności

W tabeli poniżej podsumowano przegląd dostępnych wartości spadku użyteczności, spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych. W ramach niniejszej analizy jako wartość spadku użyteczności spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych przyjęto wartość 0,044, uzyskaną z badania METEOR.

Tab. 17. Podsumowanie dostępnych wartości spadku użyteczności.

Źródło	Utrata użyteczności	Opis
Badanie METEOR	0,044	Analiza z poziomu pacjenta
Ewerolimus (NICE ewerolimus)	0,05	-0,05 utrata użyteczności związana z dusznością w leczeniu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca (Doyle et al, 2008)
Aksytynib (NICE aksytynib)	0,728	Oszacowania HRQL uwzględnione w badaniu AXS odzwierciedlają profil bezpieczeństwa dla aksytynibu; założono, że pacjenci przyjmujący BSC mają takie same wartości użyteczności, jak pacjenci otrzymujący aksytynib
Niwolumab (NICE niwolumab)	0,150	Wirusowe zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>); kliniczna walidacja oszacowań TA215
	0,100	Biegunka
	0,081	Niedokrwistość
	0,130	Zapalenie płuc
Swinburn et al. 2010	0,676	Stan stabilny z niedokrwistością stopnia III
	0,534	Stan stabilny z biegunką stopnia III
	0,591	Stan stabilny ze zmęczeniem stopnia III
	0,540	Stan stabilny z nudnościami stopnia III
	0,642	Stan stabilny z nadciśnieniem stopnia III
	0,469	Stan stabilny z PPE stopnia III

4.10.3 Wartości użyteczności wykorzystane w modelu

Ze względu na trudności w łączeniu szacunków wartości użyteczności pochodzących z różnych źródeł, w tym różnice pod względem populacji uwzględnionej w badaniach lub metod szacowania wartości użyteczności, analiza podstawowa opiera się na wartościach użyteczności pochodzących z badania METEOR.

W analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość spadku użyteczności z powodu progresji choroby, uzyskaną na podstawie wyników z badań dla komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, co jest słusznym podejściem, biorąc pod uwagę, że szacunki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą również z tych badań.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tab. 18. Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w ramach niniejszej analizy.

Stan	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy	Uzasadnienie
Analiza podstawowa			
Przeżycie wolne od progresji	0,776	0,032	Średnie wartości indeksu EQ-5D dla wizyt bez progresji – dane z badania METEOR
Spadek użyteczności z powodu progresji	-0,048	0,009	Średni dekrement z badania METEOR
Przeżycie po progresji	0,728	-	Wartości z badania METEOR
Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (TEAE) 3 i 4 stopnia	-0,044	0,009	Dekrement z powodu AE w badaniu METEOR
Analiza wrażliwości			
Przeżycie wolne od progresji	0,776	0,032	Średnie wartości indeksu EQ-5D dla wizyt bez progresji – dane z badania METEOR
Spadek użyteczności z powodu progresji	-0,072	0,01	Średni dekrement pochodzący z opublikowanych dekrementów progresji. Błąd standardowy wynosi $\pm 10\%$ wartości wyjściowej
Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia (TEAE) 3 i 4 stopnia	-0,044	0,009	Dekrement z powodu AE w badaniu METEOR

2.5 Koszty oraz struktura zużycia zasobów

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

- zakupem leków (koszt substancji czynnych: kabozantynib, ewerolimus, aksytynib oraz niwolumab);
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- opieką paliatywną (koszt leczenia podtrzymującego oraz koszt opieki terminalnej);
- leczeniem działań niepożądanych.

Schemat podziału ryzyka (RSS)

Tab. 21. Koszt kabozantynibu z RSS.

2.5.1.2 Ewerolimus

Koszt ewerolimusu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w obwieszczeniu MZ ustalono, że w analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie dwa różne opakowania preparatu Afinitor®: 5 mg oraz 10 mg (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016). Zalecana dawka ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 10 mg/dobę (B.10. program lekowy). W ramach niniejszej analizy, w przypadku ewerolimusu przyjęto cenę za mg stanowiącą średnią ważoną wielkością sprzedaży – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szacowanie średniej wartości ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że wyrażona w mg miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów ewerolimusu jest różna (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Koszt ewerolimusu skorygowano o intensywność dawki. Intensywność dawki ewerolimusu przyjęto na podstawie wyników badania METEOR, w którym u 80 pacjentów, konieczna była redukcja dawki (mediana dawki dobowej wyniosła 9 mg [7-10]). Średnia intensywność dawki w badaniu METEOR wyniosła 83,90% (SD=19,834) (Raport CHMP).

W modelu uwzględniono dwie opcje dawkowania ewerolimusu: stała dawka 10 mg/dobę oraz dawkowanie w zależności od wielkości powierzchni ciała. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, pacjenci w warunkach polskich stosują stałą dawkę ewerolimusu 10 mg, dlatego w ramach niniejszej analizy uwzględniono tylko jedną z dostępnych opcji dawkowania ewerolimusu.

Tab. 22. Koszt terapii ewerolimusem.

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Liczba mg w opakowaniu	DGL, liczba opakowań	DGL, sprzedaż mg	DGL, wartość refundacji (PLN)	DGL, koszt mg (PLN)
Afinitor, tabl., 5 mg, 30 szt.	150	353	52886	2 976 206	56,2758
Afinitor, tabl., 10 mg, 30 szt.	300	1562	468690	18 554 076	39,5871
Średnia ważona sprzedażą (koszt za mg; PLN)					41,2793

Koszt dawki dobowej 10 mg (PLN)	412,79*
--	----------------

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% wartości średniej ceny.

2.5.1.3 Aktytynib

Koszt aktytynibu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w obwieszczeniu MZ ustalono, że w analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie dwa różne opakowania preparatu Inlyta®: 1 mg oraz 5 mg (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016). Zalecana dawka aktytynibu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 5 mg/2x dobę (B.10. program lekowy). W ramach niniejszej analizy, w przypadku aktytynibu przyjęto cenę za mg stanowiącą średnią ważoną wielkością sprzedaży – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szacowanie średniej wartości ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że wyrażona w mg miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów aktytynibu jest różna (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Koszt aktytynibu skorygowano o intensywność dawki. Intensywność dawki aktytynibu przyjęto na podstawie wyników badania AXIS, w którym u 110 pacjentów, konieczna była redukcja dawki, natomiast u 132 pacjentów – zwiększenie dawki powyżej 5 mg 2x na dobę. Średnia intensywność dawki w badaniu AXIS wyniosła 102% (Rini 2011). Odchylenie standardowe przyjęto na podstawie danych opublikowanych w raporcie NICE dla aktytynibu SD=35,2% (NICE Aktytynib).

Tab. 23. Koszt terapii aktytynibem.

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Liczba mg w opakowaniu	DGL, liczba opakowań	DGL, sprzedaż mg	DGL, wartość refundacji (PLN)	DGL, koszt mg (PLN)
Inlyta, tabl. powł., 1 mg, 56 szt.	56	775	43378	1 574 755	36,3031
Inlyta, tabl. powł., 5 mg, 56 szt.	280	845	236645	8 589 420	36,2966
Średnia ważona sprzedażą (koszt za mg; PLN)					36,2976
Koszt dawki dobowej 10 mg (PLN)					362,98*

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% wartości średniej ceny.

2.5.1.4 Niwolumab

Obecnie niwolumab nie jest refundowany w Polsce. W chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologią opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem (APD Cabometyx), niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

W warunkach polskich niwolumab jest refundowany w populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych (B.59. program lekowy). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w obwieszczeniu MZ,

w ramach programu B.59 dostępne są dwa różne opakowania preparatu Opdivo®: 10 mg/ml – 1 fiolka po 4 ml oraz 10 mg/ml – 1 fiolka po 10 ml (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016). Koszt niwolumabu szacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL). Zalecana dawka niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie (ChPL Opdivo). W ramach niniejszej analizy, w przypadku niwolumabu przyjęto cenę za mg stanowiącą średnią ważoną wielkością sprzedaży – patrz tabela zamieszczona poniżej (przyjęto cenę niwolumabu dostępnego w ramach programu B.59.). Szacowanie średniej wartości ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że wyrażona w mg miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów niwolumabu jest różna (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Koszt niwolumabu skorygowano o intensywność dawki. Intensywność dawki niwolumabu przyjęto na podstawie danych opublikowanych w raporcie NICE dla niwolumabu (NICE niwolumab). Intensywność dawki dla niwolumabu wyniosła 98%. Ze względu na brak parametrów zmienności w modelu założono, że SE stanowi 10% średniej wartości.

W przypadku szacowania kosztów terapii niwolumabem, w modelu dostępną była opcja tzw. *drug waste*, tj. szacowania kosztów niewykorzystanej części fiolki niwolumabu. Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono opcji *drug waste*.

Tab. 24. Koszt terapii niwolumabem.

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Liczba mg w opakowaniu	DGL, liczba opakowań	DGL, sprzedaż mg	DGL, wartość refundacji (PLN)	DGL, koszt mg (PLN)
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml	40	310	12388	664 520	53,6412
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 10ml	100	240	23970	1 286 324	53,6624
Średnia ważona sprzedażą (koszt za mg) (PLN)					53,6563
Koszt 3mg (PLN)					160,97*

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% średniej wartości ceny.

2.5.2 Koszt podania leczenia

Koszt podania leczenia dotyczy jedynie niwolumabu, który podawany jest we wlewie dożylnym. Pozostałe substancje czynne uwzględnione w ramach niniejszej analizy, w tym wnioskowany kabozantynib, występują w postaci tabletek i są stosowane doustnie.

W opinii ekspertów klinicznych podanie niwolumabu realizowane jest w trakcie jednodniowej hospitalizacji. Procedurze jednodniowej hospitalizacji związanej z wykonaniem programu przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000003, załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21

września 2016 roku. Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego *onkologia kliniczna – hospitalizacja (03.4240.030.02)*, zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela poniżej i aneks 10 (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 25. Wycena procedury związanej z podaniem leczenia.

Kod i nazwa świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt jednego podania (PLN)
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00*

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% oszacowanego kosztu podania leczenia.

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem nerki – procedura nr 5.08.08.0000016 (Diagnostyka w programie leczenia raka nerki). Zgodnie z załącznikiem nr 1 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2016 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000016 wyceniono na 34,40 punktów, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego *Program lekowy – leczenie raka nerki (03.0000.310.02)* zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie – patrz tabela poniżej i aneks 10 (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 26. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt (PLN)	
				Roczny ryczałt	Koszt 28 dni
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	5.08.08.0000016	34,4	52,00	1 788,80	137,22*

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% oszacowanego kosztu podania leczenia.

2.5.4 Koszt leczenia podtrzymującego (BSC)

Pacjenci, u których nastąpiła progresja, otrzymują leczenie podtrzymujące. Z badania ankietowego wynika, że w ramach leczenia podtrzymującego (BSC), podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna;

- hospitalizacje:
 - onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia;
 - ortopedia;
- hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne;
- radioterapia paliatywna;
- farmakoterapia:
 - antybiotykoterapia;
 - analgetyki;
- przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych.

W tabeli poniżej przedstawiono całkowity koszt leczenia podtrzymującego z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych.

Tab. 27. Koszt BSC.

Kategoria	Rodzaj	Koszt (PLN)	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)	Miesięczny koszt BSC (PLN)
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog, kardiolog, diabetolog	68,60	32,50	1 931,99*
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia	3 005,63	35,00	
	Ortopedia	1 525,94	5,00	
Hospicjum	Hospicjum stacjonarne + hospicjum domowe	1 645,94	30,00	
Radioterapia paliatywna	-	2 704,00	7,50	
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia – cyprofloksacyna	5,25	5,00	
	Analgetyki – morfina, fentanyl	224,96	10,00	
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	Koncentrat Krwinek czerwonych	620,88	10,00	

* ze względu na brak parametrów zmienności, w modelu założono, że SE stanowi 10% oszacowanego kosztu podania leczenia.

2.5.4.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z konsultacji u onkologa (20–30%) oraz kardiologa (5%) i diabetologa (10%). Wizyty u kardiologa i onkologa zostały wymienione jedynie w ankiecie wypełnionej przez dr n. med. Jakuba Żołnierka. Wszystkie rodzaje ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

uwzględnione w wynikach badania ankietowego rozpatrywano łącznie (tj. założono, że wizyty u onkologa, diabetologa oraz kardiologa generują takie same koszty; dla wszystkich przyjęto wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 9,80 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla produktu kontraktowanego świadczenia w zakresie onkologii (02.1240.001.02), zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa – patrz aneks 10). Wybrano wycenę punktu rozliczeniowego dla świadczenia w onkologii, ponieważ wizyt u onkologa wymaga największy odsetek pacjentów, względem wizyt u kardiologa oraz diabetologa. Częstość wizyt ambulatoryjnych, przyjęto na poziomie 1 wizyty/miesiąc. Zgodnie z załącznikiem nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/D SOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 roku, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 7 punktów. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, koszt wizyt specjalistycznych wyceniono na 68,60 PLN – patrz tabela zamieszczona poniżej (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 28. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna — wycena wizyt specjalistycznych.

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	liczba wizyt w ciągu miesiąca	Całkowity koszt (PLN)
W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	7	9,80	1	68,60

2.5.4.2 Hospitalizacje

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC wymagają hospitalizacji na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii, urologii oraz ortopedii.

Założono, że hospitalizacje w zakresie onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii oraz urologii rozliczane są w ramach grupy L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych (zdarzenie – C64 nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) (NFZ JGP). Hospitalizacje w zakresie ortopedii rozliczane są natomiast w ramach następujących grup (zdarzenie – C79.5 wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego):

- H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni;
- H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni;
- H89C – Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni;
- H89D – Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej ankiecie, przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani 1 raz w ciągu miesiąca. W tabeli poniżej przedstawiono średnią wartość hospitalizacji dla rozpatrywanych oddziałów arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 29. Koszt hospitalizacji w BSC.

Zdarzenie	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji 2015 (PLN)	Uśredniony koszt (średnia ważona liczbą hospitalizacji) (PLN)
Hospitalizacja na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii, urologii				
C64 Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej	L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych	2120	3 005,63	-
Hospitalizacja na oddziale ortopedii				
C79.5 Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego	H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	3208	658,17	1 525,94
	H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	6516	1 568,51	
	H89C – Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	15333	637,33	
	H89D – Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	23116	2 223,78	

2.5.4.3 Hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ankiecie wypełnionej przez dr n. med. Piotra Tomczaka, pacjenci leczeni w ramach BSC korzystają z opieki hospicyjnej (medycyna paliatywna). Na podstawie informacji zawartych w załączniku IV.7.1 do sprawozdania NFZ za II kwartał 2016 roku ustalono odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego względem pacjentów, którym świadczenia udzielane są w ramach hospicjum domowego, tj. 10% vs 90% – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 30. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – liczba osób.

Zakres świadczeń	Liczba osób	Odsetek (%)
15.2180.027.04 świadczenia w hospicjum domowym	5014	90
15.4180.021.04 świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	572	10

Na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do Zarządzenia nr 116/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 listopada 2016 roku ustalono taryfy/wagi punktowe dla świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz świadczeń w hospicjum domowym – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 31. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – taryfy/wagi punktowe.

Zakres świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktu waga produktu rozliczeniowego
Hospicjum domowe				
15.2180.027.02 świadczenia w hospicjum domowym	punkt	osobdzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Hospicjum stacjonarne				
15.4180.021.02 świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	punkt	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia				7,95

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie opieki hospicyjnej przyjęto na poziomie 48,08 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń w hospicjum domowym (15.2180.027.02) zareportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa, aneks 10). Na podstawie informacji przedstawionych powyżej, oszacowano średni koszt osobodnia w hospicjum na poziomie 82,30 PLN. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wynikach badania ankietowego, przyjęto, że pacjenci z zaawansowanym RCC spędzają w hospicjum 20 dni. W tabeli zamieszczonej poniżej podsumowano koszty ponoszone na opiekę hospicyjną (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 32. Hospicjum domowe i hospicjum stacjonarne – koszt.

Nazwa	Odsetek pacjentów (%)	Taryfa	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (hospicjum domowe + stacjonarne; PLN)	
				Koszt osobodnia	Koszt 20 dni
Hospicjum domowe	90	1	48,08	82,30	1 645,94
Hospicjum stacjonarne	10	7,95			

2.5.4.4 Radioterapia paliatywna

Koszt radioterapii paliatywnej oparto na wycenie procedury 5.07.01.0000021. Zgodnie z załącznikiem nr 1d do zarządzenia nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 grudnia 2016 roku procedurę tę wyceniono na 52 punkty, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego teleradioterapia (03.0000.103.02) zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa). Założono, że radioterapia paliatywna nie jest łączona z dodatkowym zakwaterowaniem lub hospitalizacją. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej ankiecie, przyjęto, że pacjenci przyjmują 1 cykl radioterapii w ciągu miesiąca – patrz tabela poniżej i aneks 10 (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 33. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.

Numer procedury NFZ	Opis	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	liczba cykli w ciągu miesiąca	Całkowity koszt (PLN)
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	52,00	1	2 704,00

2.5.4.5 Farmakoterapia

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC w zakresie farmakoterapii stosują antybiotykoterapię (cyprofloksacyna) oraz analgetyki (morfina i fentanyl, założono, że 50% pacjentów stosuje morfinę, a 50% stosuje fentanyl). Koszt preparatów zawierających morfinę, fentanyl bądź cyprofloksacynę oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL preparatów zawierających w swoim składzie cyprofloksacynę, przyjęto, że pacjenci z zakażeniem układu moczowego stosują średnią dawkę 500 mg 2x/dobę przez okres 7 dni.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ankiecie przyjęto, że pacjenci z RCC stosują średnią dawkę dobową morfiny na poziomie 100 mg (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu) oraz jedną dawkę dobową fentanylu (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu).

Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe. W tabeli poniżej podsumowano koszty farmakoterapii ponoszone w ramach leczenia podtrzymującego.

Tab. 34. Koszt farmakoterapii w BSC.

Nazwa substancji	Dawka dobową (mg)/liczba*	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mg/DDD* (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)
Cyprofloksacyna	1000	7	0,0007	5,25

Morfina	100	28	0,0382	106,83
Fentanyl	1	28	12,2532	343,09
Całkowity koszt leczenia analgetykami (morfina+ fentanyl)				224,96

*w przypadku fentanylu w powyższej tabeli przedstawiono liczbę dawek dobowych oraz średnią dopłatę NFZ za DDD.

2.5.4.6 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC wykonywane mają przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Założono, że pacjenci wymagają przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Koszt takiego przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0000940. Zgodnie z załącznikiem nr 1c do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 roku procedurę tę wyceniono na 3,47 punktów za każdą jednostkę, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN. Ponadto sumowana ona jest z procedurą NFZ nr 5.52.01.0001464 (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin), którą zgodnie z załącznikiem nr 1b do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 roku wyceniono na 5 punktów. W ramach niniejszej analizy założono, że pacjenci mają wykonywane przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych 1 raz w ciągu miesiąca. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Tab. 35. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	2	3,47	52,00	360,88 zł
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	-	5	52,00	260,00 zł
Razem					620,88

2.5.5 Koszt opieki terminalnej (*end-of-life cost*)

Z badania ankietowego wynika, że w ramach opieki terminalnej podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- hospitalizacje:
 - o onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia;

- hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne;
- radioterapia paliatywna;
- farmakoterapia:
 - o antybiotykoterapia;
 - o analgetyki;
 - o octan megestrolu;
- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

W tabeli poniżej przedstawiono całkowity koszt opieki terminalnej z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. W ramach analizy wrażliwości, w jednym ze scenariuszy nie uwzględniono kosztów ponoszonych na opiekę terminalną.

Tab. 36. Koszt opieki terminalnej.

Kategoria	Rodzaj	Koszt (PLN)	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)	Całkowity koszt opieki terminalnej (PLN)
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog	68,60	35,00	2 837,23
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia	3 005,63	30,00	
Hospicjum	Hospicjum stacjonarne + hospicjum domowe	1 645,94	90,00	
Radioterapia paliatywna	-	2 704,00	7,50	
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia – cyprofloksacyna	5,25	5,00	
	Analgetyki – morfina, fentanyl	224,96	45,00	
	Octan megestrolu	197,58	50,00	
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Koncentrat krwinek czerwonych	620,88	5,00	

2.5.5.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z konsultacji u onkologa (20–50%). Zgodnie z załącznikiem nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 roku, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 7 punktów. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 9,80 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla produktu kontraktowanego świadczenia w zakresie onkologii (02.1240.001.02), zara-

portowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz aneks 10). Częstość wizyt ambulatoryjnych, przyjęto na poziomie 1 wizyty/miesiąc. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, koszt wizyt specjalistycznych wyceniono na 68,60 PLN – patrz tabela zamieszczona poniżej (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 37. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna — wycena wizyt specjalistycznych.

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	liczba wizyt w ciągu miesiąca	Całkowity koszt (PLN)
W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	7	9,80	1	68,60

2.5.5.2 Hospitalizacje

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej wymagają hospitalizacji na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych oraz chirurgii.

Założono, że hospitalizacje w zakresie onkologii, chorób wewnętrznych oraz chirurgii rozliczane są w ramach grupy L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych (zdarzenie – C64 nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej) (NFZ JGP). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej ankiecie, przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani 1 raz w ciągu miesiąca. W tabeli poniżej przedstawiono średnią wartość hospitalizacji dla rozpatrywanych oddziałów arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 38. Koszt hospitalizacji w opiece terminalnej.

Zdarzenie	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji 2015 (PLN)
C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych	2120	3 005,63

2.5.5.3 Hospicjum domowe oraz hospicjum stacjonarne

Na podstawie informacji zawartych w załączniku IV.7.1 do sprawozdania NFZ za II kwartał 2016 roku ustalono odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego względem pacjentów, którym świadczenia udzielane są w ramach hospicjum domowego, tj. 10% vs 90% – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 39. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – liczba osób.

Zakres świadczeń	Liczba osób	Odsetek (%)
------------------	-------------	-------------

15.2180.027.04 świadczenia w hospicjum domowym	5014	90
15.4180.021.04 świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	572	10

Na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do Zarządzenia nr 116/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 listopada 2016 roku ustalono taryfy/wagi punktowe dla świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz świadczeń w hospicjum domowym – patrz tabela zamieszczona poniżej.

Tab. 40. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – taryfy/wagi punktowe.

Zakres świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Hospicjum domowe				
15.2180.027.02 świadczenia w hospicjum domowym	punkt	osobdzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Hospicjum stacjonarne				
15.4180.021.02 świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	punkt	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia				7,95

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie opieki hospicyjnej przyjęto na poziomie 48,08 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń w hospicjum domowym (15.2180.027.02) zareportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa, aneks 10). Na podstawie informacji przedstawionych powyżej, oszacowano średni koszt osobodnia w hospicjum na poziomie 82,30 PLN. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wynikach badania ankietowego, przyjęto, że pacjenci z zaawansowanym RCC spędzają w hospicjum 20 dni. W tabeli zamieszczonej poniżej podsumowano koszty ponoszone na opiekę hospicyjną (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 41. Hospicjum domowe i hospicjum stacjonarne – koszt.

Nazwa	Odsetek pacjentów (%)	Taryfa	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (hospicjum domowe + stacjonarne; PLN)	
				Koszt osobodnia	Koszt 20 dni
Hospicjum domowe	90	1	48,08	82,30	1 645,94
Hospicjum stacjonarne	10	7,95			

2.5.5.4 Radioterapia paliatywna

Koszt radioterapii paliatywnej oparto na wycenie procedury 5.07.01.0000021. Zgodnie z załącznikiem nr 1d do zarządzenia nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 grudnia 2016 roku, procedurę tę wyceniono na 52 punkty, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego *teleradioterapia (03.0000.103.02)*, zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa). Założono, że radioterapia paliatywna nie jest łączona z dodatkowym zakwaterowaniem lub hospitalizacją. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej ankiecie, przyjęto, że pacjenci przyjmują 1 cykl radioterapii w ciągu miesiąca – patrz tabela poniżej i aneks 10 (arkusz w modelu: Dane wejściowe).

Tab. 42. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.

Numer procedury NFZ	Opis	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	liczba cykli w ciągu miesiąca	Całkowity koszt (PLN)
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	52,00	1	2 704,00

2.5.5.5 Farmakoterapia

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej w zakresie farmakoterapii stosują antybiotykoterapię (cyprofloksacyna), analgetyki (morfina i fentanyl, założono, że 50% pacjentów stosuje morfinę, a 50% stosuje fentanyl) oraz octan megestrolu. Koszt preparatów zawierających morfinę, fentanyl, cyprofloksacynę bądź octan megestrolu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL preparatów zawierających w swoim składzie cyprofloksacynę, przyjęto, że pacjenci z zakażeniem układu moczowego stosują średnią dawkę 500 mg 2x/dobę przez okres 7 dni.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ankiecie przyjęto, że pacjenci z RCC stosują średnią dawkę dobową morfiny na poziomie 100 mg (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu), jedną dawkę dobową fentanylu (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu) oraz średnią dawkę dobową octanu megestrolu na poziomie 500 mg (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu).

Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, załącznika: Dane wyjściowe. W tabeli poniżej podsumowano koszty farmakoterapii ponoszone w ramach leczenia podtrzymującego.

Tab. 43. Koszt farmakoterapii w opiece terminalnej.

Nazwa substancji	Dawka dobową (mg)/liczba*	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mg/DDD* (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)
Cyprofloksacyna	1000	7	0,0007	5,25
Octan megestrolu	500	28	0,0141	197,58
Morfina	100	28	0,0382	106,83
Fentanyl	1	28	12,2532	343,09
Całkowity koszt leczenia analgetykami (morfina+ fentanyl)				224,96

*w przypadku fentanylu w powyższej tabeli przedstawiono liczbę dawek dobowych oraz średnią dopłatę NFZ za DDD.

2.5.5.6 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej mają wykonywane przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Założono, że pacjenci wymagają przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Koszt takiego przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0000940. Zgodnie z załącznikiem nr 1c do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 roku procedurę tę wyceniono na 3,47 punkty za każdą jednostkę, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN. Ponadto sumowana jest ona z procedurą NFZ nr 5.52.01.0001464 (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin), którą zgodnie z załącznikiem nr 1b do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 roku wyceniono na 5 punktów. W ramach niniejszej analizy założono, że pacjenci mają wykonywane przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych 1 raz w ciągu miesiąca. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Tab. 44. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetwarzanych w trakcie świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	2	3,47	52,00	360,88 zł
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, pro-	-	5	52,00	260,00 zł

	duktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin				
Razem					620,88

2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ odsetka pacjentów) zdarzeń niepożądanych (*treatment-emergent adverse events*; TEAE) stopnia 3. i 4., doświadczanych przez pacjentów przyjmujących kabozantynib lub technologie opcjonalne. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.5. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ankietowego, dzięki czemu możliwe było odzwierciedlenie polskiej praktyki klinicznej w modelu.

Koszty hospitalizacji związane z leczeniem poszczególnych działań niepożądanych można oszacować stosując dwa alternatywne warianty:

- Wariant 1. — oszacowanie kosztów hospitalizacji na podstawie statystyk JGP;
- Wariant 2. — oszacowanie kosztów hospitalizacji wg procedur NFZ nr 5.08.05.0000013 i 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia). Zgodnie z załącznikiem 1j do zarządzenia nr 91/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku procedury te wyceniono na 1 punkt za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną po 10 punktów za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. tego dnia wycena ta zmniejszana jest do 9 punktów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ankiecie wypełnionej przez dr n. med. Jakuba Żołnierka przyjęto, że 20% zdarzeń niepożądanych rozliczanych jest w ramach wariantu 1., natomiast pozostałe 80% w ramach wariantu 2. Wyjątek stanowi zmęczenie, w zakresie którego 100% hospitalizacji jest rozliczanych w ramach wariantu 2.

Ze względu na brak adekwatnych odpowiedzi ekspertów klinicznych w zakresie odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego w określonym stopniu nasilenia, przyjęto, że 50% chorych ze zdarzeniami w 3. stopniu nasilenia oraz 100% chorych ze zdarzeniami w 4. stopniu nasilenia wymaga hospitalizacji. Wyjątek stanowi zmęczenie, w zakresie którego dla 3. stopnia nasilenia odsetek hospitalizacji ustalono na poziomie 0%. Oprócz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z hospitalizacjami, uwzględniono również dodatkowo koszty leczenia standardowego, które ponoszone są w przypadku wszystkich pacjentów (zarówno przez pacjentów hospitalizowanych, jak i przez pacjentów, którzy nie wymagają hospitalizacji).

W modelu zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia są analizowane łącznie. Na podstawie danych z badania METEOR założono, że zdarzenia w 3. stopniu stanowią 88% wszystkich zdarzeń, natomiast zdarzenia w 4. stopniu nasilenia – 12%.

2.5.6.1 Anemia

W ramach wariantu 1 przyjęto, że leczenie z powodu niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej (klasyfikacja ICD-10 D63) realizowane jest w ramach grup:

- S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni;
- S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia;
- S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni.

Średni koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia dla tego wariantu wynosi 2102,20 PLN.

Tab. 45. Koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji 2015 (PLN)	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14725	4 732,64	2 102,20
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	25279	1 587,27	
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16018	496,75	

Dla wariantu 2 przyjęto, że czas hospitalizacji wynosi 2 dni, co odpowiada kosztowi równemu 1 144,00 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 46. Koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	2	104,00
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			1 040,00
Razem					1 144,00

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 1 335,64 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 47. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Odsetek hospitalizacji rozliczanych w danym wariantcie (%)	Średnia wartość hospitalizacji dla danego wariantu rozliczenia (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
Wariant 1.	20	2 102,20	1 335,64
Wariant 2.	80	1 144,00	

Ponadto, wszyscy chorzy (100%) z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia wymagający hospitalizacji mają wykonywane przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Zgodnie z wynikami badania ankietowego, pacjenci z anemią w 3. stopniu nasilenia wymagają przetoczenia 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, natomiast pacjenci z anemią w 4. stopniu nasilenia – 4 jednostek. Koszt takiego przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0000940. Zgodnie z załącznikiem nr 1c do Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 roku procedurę tę wyceniono na 3,47 punktów za każdą jednostkę, natomiast wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Tab. 48. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.

Numer procedury NFZ	Opis	Stopień nasilenia anemii	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3	2	3,47	52,00	360,88
		4	4			721,76

Ponadto, u wszystkich chorych (100%) z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, wykonuje się morfologię krwi po 7 dniach. Koszt wykonania morfologii szacowano w oparciu o załącznik 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 62/2016/DSOZ z dnia z dnia 29 czerwca 2016 r. Morfologia krwi jest świadczeniem z listy W1, w związku z czym przyjęto koszt świadczenia W11. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 9,80 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia wyznaczono medianę wartości w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla produktu kontraktowanego *świadczenia w zakresie onkologii (02.1240.001.02)*, zaraportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa – patrz aneks 10) – patrz tabela poniżej.

Tab. 49. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – morfologia krwi.

Opis procedury	Kod świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	9,80	34,30

2.5.6.2 Biegunka

W ramach wariantu 1 przyjęto, że leczenie z powodu nadmiernej utraty płynów (klasyfikacja ICD-10 D63) realizowane jest w ramach grupy:

- K26 – zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Średni koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia dla tego wariantu wynosi 1549,99 PLN.

Tab. 50. Koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
K26 – zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 549,99

Dla wariantu 2 przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu nadmiernej utraty płynów realizowanej w ramach grupy K26 tj. 5 dni, co odpowiada kosztowi równemu 2 756,00 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 51. Koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	5	260,00
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			2 496,00
Razem					2 756,00

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 2 514,80 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 52. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Odsetek hospitalizacji rozliczanych w danym wariantcie (%)	Średnia wartość hospitalizacji dla danego wariantu rozliczenia (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
---------	--	--	-----------------------

Wariant 1.	20	1 549,99	2 514,80
Wariant 2.	80	2 756,00	

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że w ramach standardowego schematu leczenia biegunki, pacjenci stosują loperamid oraz nawadniające płyny doustne (sole rehydracyjne – Gastrolit) – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe. Koszt preparatów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL).

Tab. 53. Koszt leczenia standardowego biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Stopień nasilenia	Nazwa substancji	Dawka dobową (mg)	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mg (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)	Razem (PLN)
3.	loperamide (Loperamid WZF)	15	4	0,0650	3,90	12,91
	sole rehydracyjne (Gastrolit)	3	7	0,4291	9,01	
4.	loperamide	20	5	0,0650	6,50	15,51
	sole rehydracyjne (Gastrolit)	3	7	0,4291	9,01	

2.5.6.3 Nadciśnienie

W ramach wariantu 1 przyjęto, że leczenie z powodu nadciśnienia wtórnego realizowane jest w ramach grup:

- E86 – Nadciśnienie tętnicze odporne i wtórne;
- E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17. r.ż.;
- E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17. r.ż.

Średni koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia dla tego wariantu wynosi 1563,05 PLN.

Tab. 54. Koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji 2015 (PLN)	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
-----------	-----------------------	---	--------------------------------------

E86 – Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	1338	4 287	1 563,05
E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	2185	3 114,01	
E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	50037	1 422,48	

Dla wariantu 2 przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu nadciśnienia wtórnego realizowanej w ramach grup wymienionych powyżej, tj. 4 dni, co odpowiada kosztowi równemu 2322,17 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 55. Koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	4	216,62
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			2 105,55
Razem					2 322,17

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 2 170,34 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 56. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Odsetek hospitalizacji rozliczanych w danym wariantcie (%)	Średnia wartość hospitalizacji dla danego wariantu rozliczenia (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
Wariant 1.	20	1 563,05	2 170,34
Wariant 2.	80	2 322,17	

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że w ramach standardowego schematu leczenia nadciśnienia pacjenci stosują inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów angiotensyny II, leki beta-adrenolityczne selektywne do stosowania doustnego, leki moczopędne pętlowe oraz dodatkowo w 4. stopniu nasilenia – antagonisty wapnia – pochodne dihydropirydyny – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe. Koszt preparatów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL).

Tab. 57. Koszt leczenia standardowego nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Stopień nasilenia	Nazwa grupy limitowej	Liczba DDD	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za DDD (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)	Razem (PLN)
3.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone/45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone	0,5	28	0,1499	2,10	3,26
	40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego	0,17	28	0,1996	0,93	
	37.0, Leki moczopędne – pętlowe	0,5	28	0,0161	0,23	
4.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone/45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone	1	28	0,1499	4,20	10,59
	40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego	0,33	28	0,1996	1,86	
	37.0, Leki moczopędne – pętlowe	1	28	0,0161	0,45	
	41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny	1	28	0,1456	4,08	

2.5.6.4 Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

W ramach wariantu 1 przyjęto, że leczenie z powodu ograniczonej osutki skórnej wywołanej lekami i innymi środkami leczniczymi (klasyfikacja ICD-10 L27.1) realizowane jest w ramach grupy:

- J49 – łagodne choroby dermatologiczne.

Średni koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia dla tego wariantu wynosi 1085,36 PLN.

Tab. 58. Koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
J49 – łagodne choroby dermatologiczne	1 085,36

Dla wariantu 2 przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu osutki skórnej realizowanej w ramach grupy wymienionej powyżej, tj. 2 dni, co odpowiada kosztowi równemu 1144,00 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 59. Koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	2	104,00
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			1 040,00
Razem					1 144,00

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 1 132,27 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 60. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Odsetek hospitalizacji rozliczanych w danym wariantcie (%)	Średnia wartość hospitalizacji dla danego wariantu rozliczenia (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
Wariant 1.	20	1 085,36	1 132,27
Wariant 2.	80	1 144,00	

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że w ramach standardowego schematu leczenia erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej pacjenci stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz dodatkowo w 4. stopniu nasilenia penicyliny doustne z inhibitorami beta-laktamaz i analgetyki – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe. Koszt preparatów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku (DGL).

Tab. 61. Koszt leczenia standardowego erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Stopień nasilenia	Nazwa grupy limitowej	Liczba DDD	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za DDD (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)	Razem (PLN)
3.	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	1	28	0,5890	16,49	16,49
4.	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne	1	28	0,5890	16,49	256,36
	89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz – stałe postacie farmaceutyczne	2000*	7	0,0011*	14,91	
	Analgetyki (fantanyl + morfina)	Adekwatnie do wyliczeń w przypadku BSC oraz opieki terminalnej			224,96	

* liczba mg i dopłata NFZ/mg.

2.5.6.5 Hiperglikemia

W ramach wariantu 1 przyjęto, że leczenie z powodu hiperglikemii realizowane jest w ramach grupy:

- K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi.

Średni koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia dla tego wariantu wynosi 2763,40 PLN.

Tab. 62. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	2 763,40

Dla wariantu 2 przyjęto założenie, że czas hospitalizacji odpowiada medianie długości hospitalizacji z powodu hiperglikemii realizowanej w ramach grupy wymienionej powyżej, tj. 6 dni, co odpowiada kosztowi równemu 3276,00 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 63. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leczenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	6	312,00
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			2 964,00
Razem					3 276,00

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosi 3 173,48 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 64. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wariant	Odsetek hospitalizacji rozliczanych w danym wariantcie (%)	Średnia wartość hospitalizacji dla danego wariantu rozliczenia (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
Wariant 1.	20	2 763,40	3 173,48
Wariant 2.	80	3 276,00	

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że w ramach standardowego schematu leczenia hiperglikemii, pacjenci stosują insulinę oraz metforminę – patrz tabela zamieszczona poniżej. W ramach niniejszej analizy założono, że 50% pacjentów stosuje insulinę oraz 50% pacjentów stosuje metforminę. Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe. Koszt preparatów oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (Obwieszczenie MZ z dnia 28.12.2016) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do września 2016 roku.

Tab. 65. Koszt leczenia standardowego hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Stopień nasilenia	Nazwa grupy	Dawka dobową	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mln IU/mg (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)	Razem (PLN)
3.	insulina	24	28	0,0625	42,00	23,14
	metformina	1000	28	0,0002	4,28	
4.	insulina	24	28	0,0625	42,00	25,28
	metformina	2000	28	0,0002	8,55	

2.5.6.6 Zmęczenie

W przypadku zmęczenia przyjęto, że wszystkie hospitalizacje są rozliczane jedynie w ramach wariantu 2. Hospitalizowani są jedynie pacjenci ze zmęczeniem w 4. stopniu nasilenia. Na podstawie wyników badania ankietowego ustalono, że czas hospitalizacji pacjentów ze zmęczeniem w 4. stopniu nasilenia wynosi 3 dni. Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia 4. stopniu nasilenia wynosi 1 716,00 PLN – patrz tabele poniżej.

Tab. 66. Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia w 4. stopniu nasilenia – wariant 2.

Numer procedury NFZ	Opis	Wycena pkt.	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	liczba dni hospitalizacji	Całkowity koszt (PLN)
5.08.05.0000013/ 5.08.05.0000014	Leżenie powikłań III i IV stopnia po chemioterapii	1	52,00	3	156,00
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10 za pierwsze 3 dni, potem 9			1 560,00
Razem					1 716,00

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że w ramach standardowego schematu leczenia zmęczenia, pacjenci stosują prednisonum (Encorton) – patrz tabela zamieszczona poniżej. Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: Dane wyjściowe.

Tab. 67. Koszt leczenia standardowego zmęczenia w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Stopień nasilenia	Nazwa substancji czynnej	Dawka dobową (mg)	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mg (PLN)	Całkowity koszt leczenia (PLN)
3.	prednisonum (Encorton)	10	28	0,0920	12,77
4.		25	28		31,93

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 9.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano w celu zbadania odporności uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.7.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- dyskontowanie – wg zaleceń AOTMIT:
 - 5% dla kosztów i efektów;
 - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- dane demograficzne populacji:
 - średnią masę ciała pacjentów z zaawansowanym RCC – na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety, 77 kg;
- horyzont analiz:
 - krótszy horyzont analizy, 15 oraz 20 lat;
- modele parametryczne dla krzywej PFS:
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny/log-normalny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej OS (w przypadku OS skorygowanego o *cross-over*):
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny/log-normalny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej OS (w przypadku nieskorygowanego OS):
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej TTD:
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny oraz Weibulla;
- parametry użyteczności:
 - średni dekrement w przypadku spadku użyteczności z powodu progresji choroby;
- koszty:
 - brak kosztów ponoszonych na kolejne linie leczenia (III linia leczenia, BSC);
 - brak kosztów ponoszonych na opiekę terminalną.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 68. Zestawienie parametrów wykorzystanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A1	Dyskontowanie	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów	Rozdział 1.6, zgodnie z zaleceniami AOTMIT
A2			5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów	
A3			brak dyskontowania kosztów i efektów	
B1	Horyzont analizy	30 lat	20 lat	Rozdział 1.6, średni wiek pacjentów w badaniu METEOR wynosił 61 lat; 100% pacjentów w każdym ramieniu umiera w ciągu 30 lat, w analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy
B2			15 lat	
C1	Masa ciała pacjentów z RCC– scenariusz uwzględniony jedynie przy porównaniu kabozantynibu z niwolumabem	80,7 kg	77 kg	Rozdział 1.3, w analizie podstawowej przyjęto wartość opublikowaną w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu (AWA niwolumabu), w analizie wrażliwości testowano wartość uzyskaną z badania ankietowego
D1	Modele parametryczne dla krzywej PFS	Log-normalny/log-logistyczny	Eksponencjalny	Rozdział 2.3.3.2, na podstawie wyników AIC, AICC, BIC uznano, że rozkład log-normalny daje najlepsze dopasowanie w przypadku danych uzyskanych z metaanalizy sieciowej oraz rozkład log-logistyczny w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimumem
D2			Gompertza	
D3			Log-logistyczny (w przypadku porównania kabozantynibu z niwolumabem oraz aksytynibem)/log-normalny (w przypadku po-	

			równania kabozantynibu z ewerolimumsem)	sem, w ramach analizy wrażliwości testowano inne dostępne modele parametryczne
D4			Weibulla	
E1	Modele parametryczne dla krzywej OS	Log-normalny/log-logistyczny	Eksponecjalny	Rozdział 2.3.3.1, na podstawie wyników AIC, AICC, BIC uznano, że rozkład log-normalny daje najlepsze dopasowanie w przypadku danych uzyskanych z metaanalizy sieciowej, a rozkład log-logistyczny w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimumsem, w ramach analizy wrażliwości testowano inne dostępne modele parametryczne
E2			Gompertza	
E3			Log-logistyczny (w przypadku porównania kabozantynibu z niwolumberem oraz aksytynibem)/log-normalny (w przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimumsem)	
E4			Weibulla	
F1	Modele parametryczne dla krzywej OS (wyniki NMA dla nieskorygowanego OS) – jedynie w przypadku porównania kabozantynibu z aksytynibem	W przypadku analizy podstawowej testowano jedynie wyniki w zakresie OS skorygowanego o <i>cross-over</i>	Eksponecjalny	Rozdział 2.3.3.1, w przypadku analizy podstawowej testowano jedynie wyniki w zakresie OS skorygowanego o <i>cross-over</i> (założenie konserwatywne). Zjawisko <i>cross-over</i> zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS
F2			Gompertza	
F3			Log-logistyczny	
F4			Log-normalny	
F5			Weibulla	
G1	Modele parametryczne dla krzywej TTD	Log-normalny	Eksponecjalny	Rozdział 2.3.3.3, na podstawie wyników AIC, AICC, BIC uznano, że rozkład

G2			Gompertza	log-normalny daje najlepsze dopasowanie, w ramach analizy wrażliwości testowano inne dostępne modele parametryczne
G3			Log-logistyczny	
G4			Weibulla	
H1	Wartość spadku użyteczności z powodu progresji choroby	-0,048	-0,072	Rozdział 2.4, w analizie podstawowej przyjęto wartość spadku użyteczności z powodu progresji choroby na podstawie wyników z badania METEOR, w analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość uzyskaną na podstawie wyników z badań dla komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, co jest słusznym podejściem, biorąc pod uwagę, że szacunki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą również z tych badań
I1	Koszty ponoszone na kolejne linie leczenia (III linia leczenia, BSC)	Uwzględnione w analizie podstawowej	Nieuwzględnione w analizie wrażliwości	Rozdział 2.3.4 oraz 2.5.4, testowanie wpływu kosztów ponoszonych na III linię leczenia na uzyskany ICUR
J1	Koszty ponoszone na opiekę terminalną (<i>end-of-life cost</i>)			Rozdział 2.5.5, testowanie wpływu kosztów opieki terminalnej na uzyskany ICUR

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla

wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*). Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe opisujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR).

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tab. 69. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Zmienna	Wartość	SE	Rozkład
Koszty terapii (PLN)			
Wyjściowa masa ciała (kg)	80,7	8,07	Normalny
Koszt ewerolimusu (za 10 mg)	412,79	41,31	Gamma
Koszt aksytynibu (per 10 mg)	362,98	36,30	Gamma
Koszt niwolumabu (3 mg)	160,97	16,10	Gamma
Względna intensywność dawki ewerolimusu	0,84	0,01	Normalny
Względna intensywność dawki aksytynibu	1,02	0,02	Normalny
Względna intensywność dawki niwolumabu	0,98	0,10	Normalny
Koszt pojedynczego podania niwolumabu	468	46,80	Gamma
Koszty zdarzeń niepożądanych (PLN)			
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla kabozantynibu	583,59	58,36	Gamma
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla ewerolimusu	215,00	21,50	Gamma
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla aksytynibu	580,78	58,08	Gamma
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla niwolumabu	0,00	0,00	Gamma
Koszt monitorowania leczenia (PLN)			
Koszt monitorowania leczenia (na cykl)	137,22	13,72	Gamma
Koszt opieki terminalnej (PLN)			
Koszty opieki terminalnej	2837,23	283,72	Gamma
Czas trwania terapii w III linii			
Czas oczekiwania do rozpoczęcia terapii w III linii (dni)	0	0	Normalny
Czas trwania leczenia BSC – III linii (dni)	135	13,5	Normalny

Użyteczności			
Użyteczności: stan bez progresji	0,78	0,03	Beta
Użyteczności: spadek użyteczności z powodu progresji	0,05	0,01	Normalny
Czas trwania zdarzeń niepożądanych (tygodnie)	4,00	0,40	Normalny
Średnia liczba epizodów zdarzeń niepożądanych na pacjenta	1,16	0,02	Normalny
Dekrement użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia	-0,04	0,01	Normalny

2.8 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych modeli dotyczących badanego zjawiska, z tego powodu nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

3.1.1.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 71. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Ewerolimus	Kabozantynib	Ewerolimus	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gomperta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-normalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1 – OS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2 – OS krzywa Gomperta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

E3 – OS krzywa log-normalna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
E4 – OS krzywa Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G1 – TTD krzywa eksponencjalna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G2 – TTD krzywa Gomperta	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G3 – TTD krzywa log-logistyczna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G4 – TTD krzywa Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

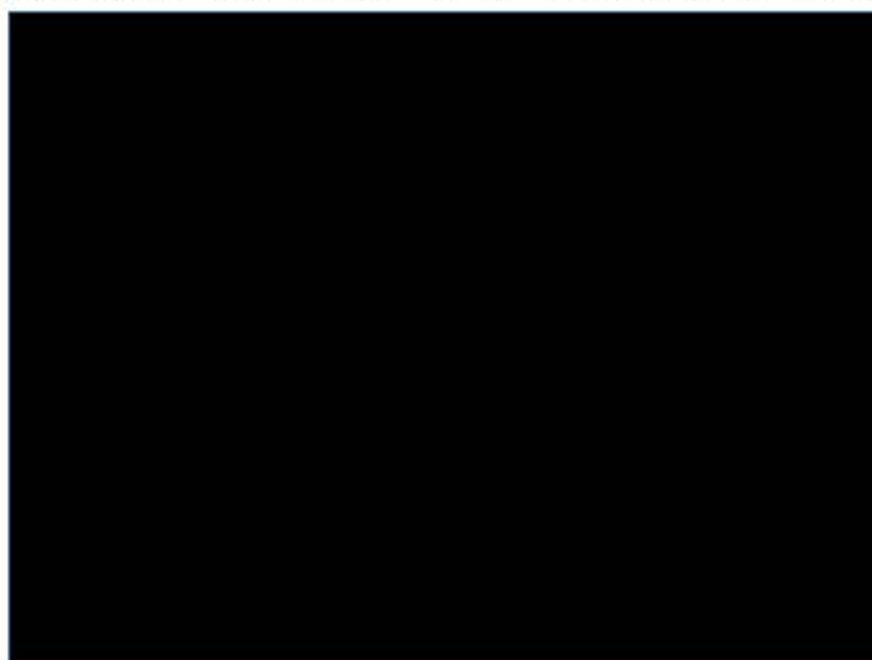
3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



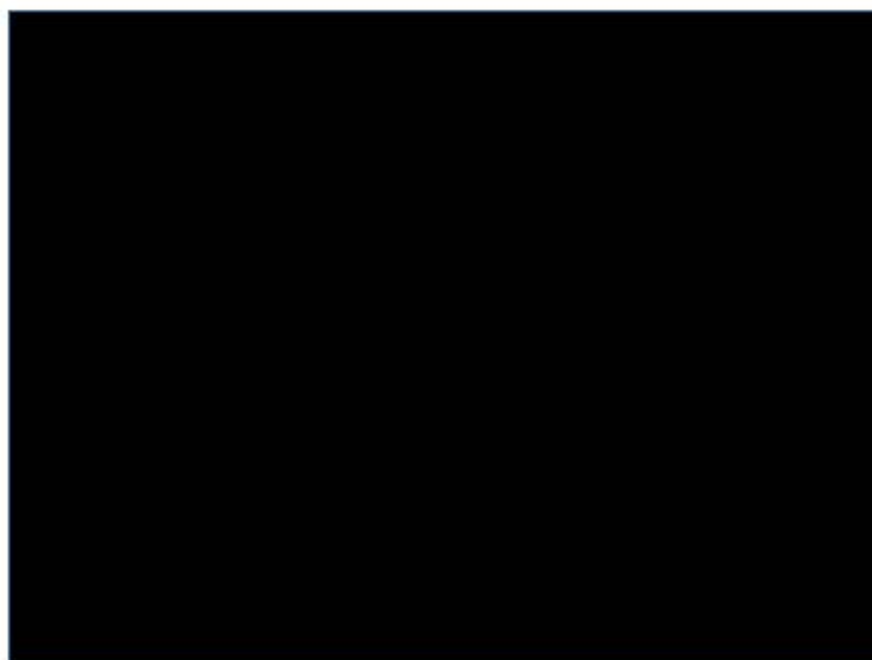
Tab. 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Interwencja	Całkowity koszt	Całkowite QALY	Całkowite LYG	Inkrement			ICUR vs kabozantynib
				Koszt	QALY	LYG	
Kabozantynib	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ewerolimus	██████	██████	██████				

Rys. 5. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs ewerolimus (bez RSS).



Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs ewerolimus (bez RSS).



3.1.2 Cena z RSS

3.1.2.1 Wyniki analizy podstawowej

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

Tab. 73. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	Kabozantynib	Ewerolimus	Inkrement
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty (LYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia wolnych od progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty			
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Ewerolimus	Kabozantynib	Ewerolimus	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gomperta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-normalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1 – OS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2 – OS krzywa Gomperta	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

E3 – OS krzywa log-normalna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
E4 – OS krzywa Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G1 – TTD krzywa eksponenjalna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G2 – TTD krzywa Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G3 – TTD krzywa log-logistyczna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
G4 – TTD krzywa Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

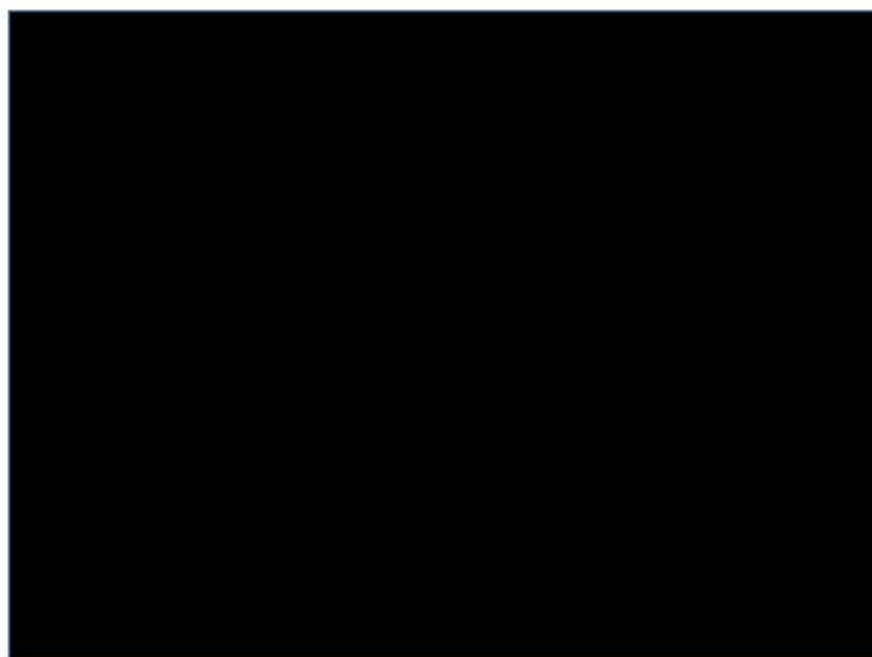
3.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



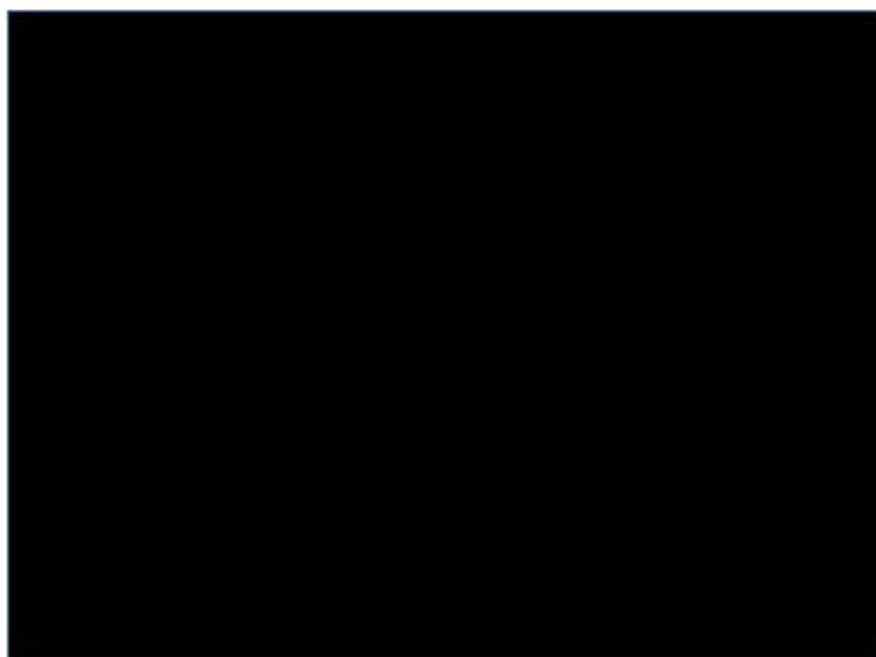
Tab. 75. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Interwencja	Całkowity koszt	Całkowite QALY	Całkowite LYG	Inkrement			ICUR vs kabozantynib
				Koszt	QALY	LYG	
Kabozantynib	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ewerolimus	██████	██████	██████				

Rys. 7. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs ewerolimus (z RSS).



ORys. 8. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs ewerolimus (z RSS).



3.2 Kabozantynib vs aksytynib

3.2.1 Cena bez RSS

3.2.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted content]

Tab. 76. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	Kabozantynib	Aksytynib	Inkrement
Efekty (QALY)	■	■	■
Efekty (LYG)	■	■	■
Liczba lat życia wolnych od progresji choroby	■	■	■

Tab. 77. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Aksytynib	Kabozantynib	Aksytynib	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1 – OS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2 – OS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E3 – OS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E4 – OS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
F1 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

F2 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■
F3 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa log-logistyczna	■	■	■	■	■	■	■	■
F4 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa log-normalna	■	■	■	■	■	■	■	■
F5 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■
G1 – TTD krzywa eksponencjalna	■	■	■	■	■	■	■	■
G2 – TTD krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■
G3 – TTD krzywa log-logistyczna	■	■	■	■	■	■	■	■
G4 – TTD krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	■	■	■	■	■	■	■	■
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	■	■	■	■	■	■	■	■
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	■	■	■	■	■	■	■	■

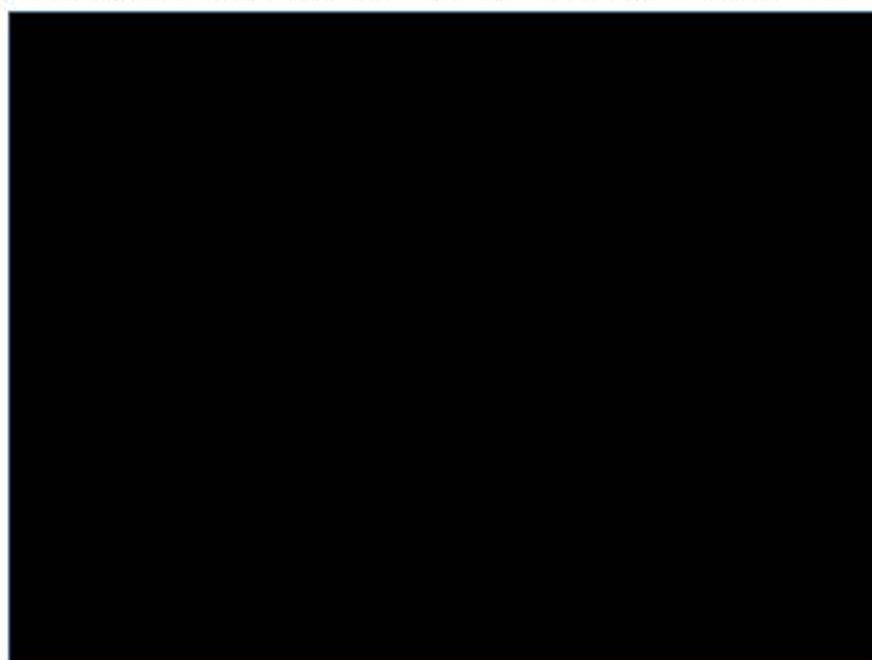
3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



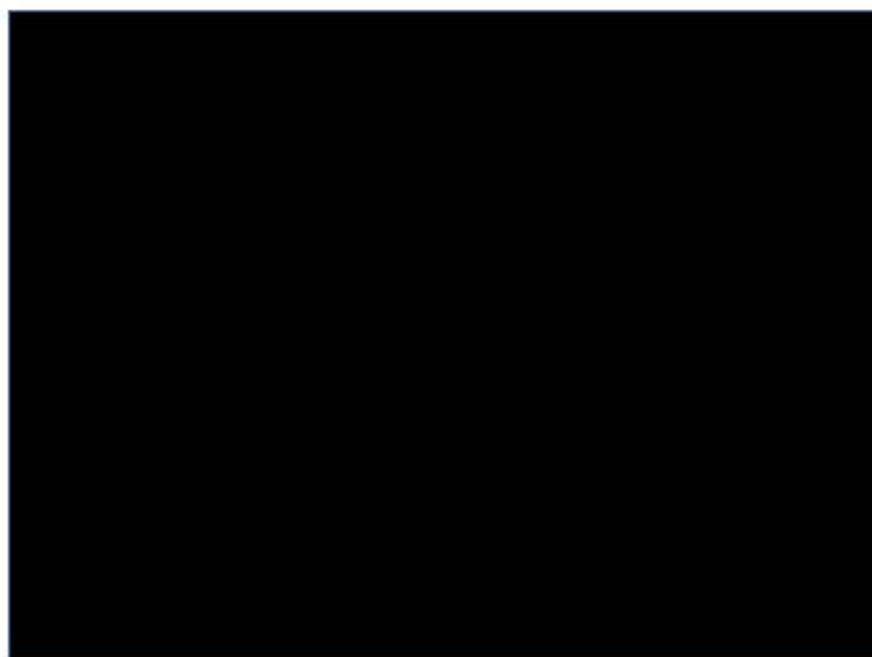
Tab. 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Interwencja	Całkowity koszt	Całkowite QALY	Całkowite LYG	Inkrement			ICUR vs kabozantynib
				Koszt	QALY	LYG	
Kabozantynib	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Aksytynib	██████	██████	██████				

Rys. 9. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs aksytynibu (bez RSS).



Rys. 10. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs aksytynib (bez RSS).



3.2.2 Cena z RSS

3.2.2.1 Wyniki analizy podstawowej

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

Tab. 79. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	Kabozantynib	Aksytynib	Inkrement
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty (LYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia wolnych od progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty			
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 80. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Aksytynib	Kabozantynib	Aksytynib	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1 – OS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2 – OS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E3 – OS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E4 – OS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
F1 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

F2 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■
F3 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa log-logistyczna	■	■	■	■	■	■	■	■
F4 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa log-normalna	■	■	■	■	■	■	■	■
F5 – OS nieskorygowane o <i>cross-over</i> , krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■
G1 – TTD krzywa eksponencjalna	■	■	■	■	■	■	■	■
G2 – TTD krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■
G3 – TTD krzywa log-logistyczna	■	■	■	■	■	■	■	■
G4 – TTD krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	■	■	■	■	■	■	■	■
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	■	■	■	■	■	■	■	■
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	■	■	■	■	■	■	■	■

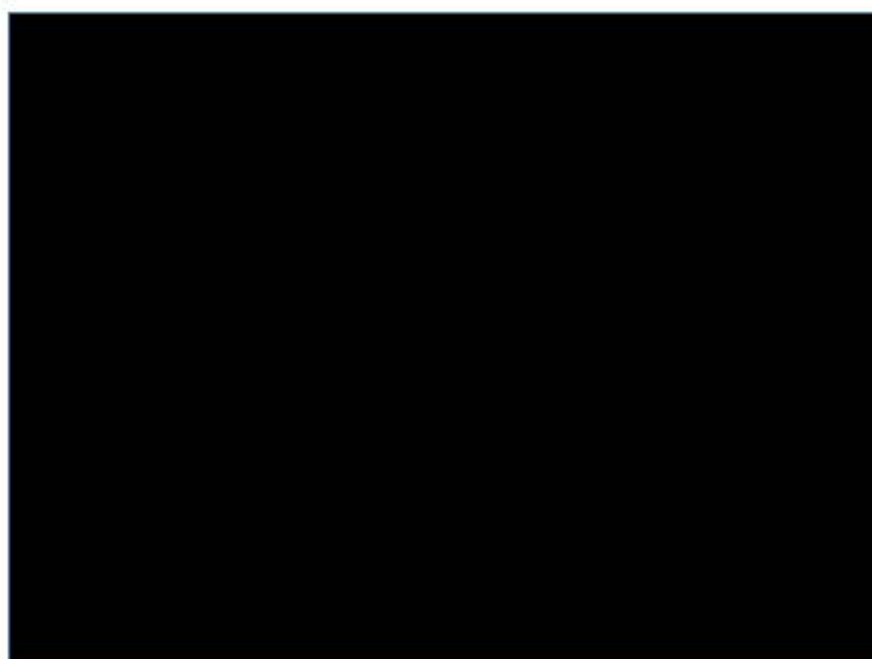
3.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



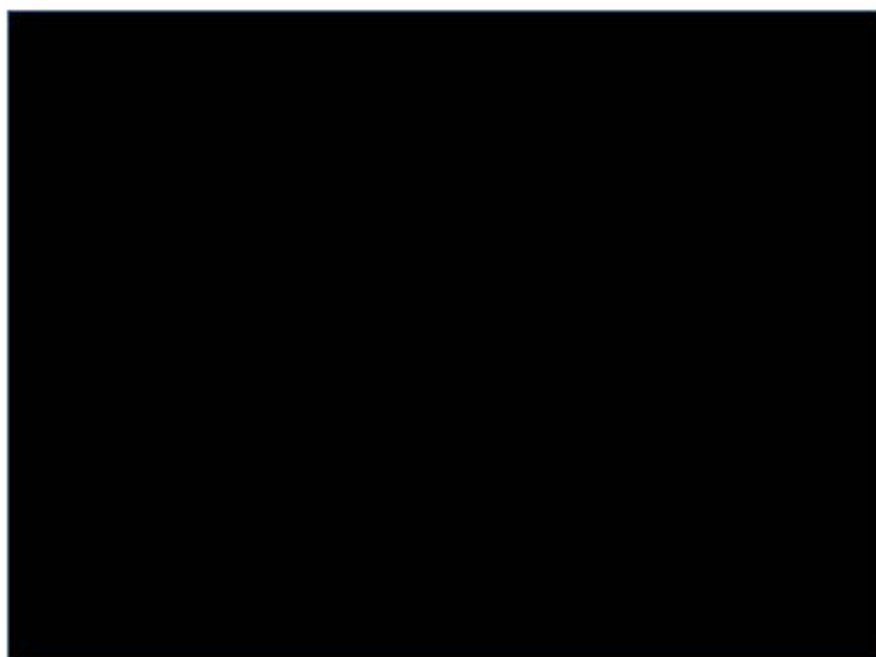
Tab. 81. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs aksytynib.
Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Interwencja	Całkowity koszt	Całkowite QALY	Całkowite LYG	Inkrement			ICUR vs kabozantynib
				Koszt	QALY	LYG	
Kabozantynib	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Aksytynib	██████	██████	██████				

Rys. 11. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs aksytynib (z RSS).



Rys. 12. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs aksytynib (z RSS).



3.3 Kabozantynib vs niwolumab

3.3.1 Cena bez RSS

3.3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

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

Tab. 82. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	Kabozantynib	Niwolumab	Inkrement
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty (LYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia wolnych od progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 83. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Niwolumab	Kabozantynib	Niwolumab	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C1 – masa ciała pacjentów 77 kg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E1 – OS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E2 – OS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E3 – OS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E4 – OS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G1 – TTD krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G2 – TTD krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G3 – TTD krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

G4 – TTD krzywa Weibulla	████	████	██	██	████	██	████	██
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	████	████	██	██	████	██	████	██
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	████	████	██	██	████	██	████	██
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	████	████	██	██	████	██	████	██

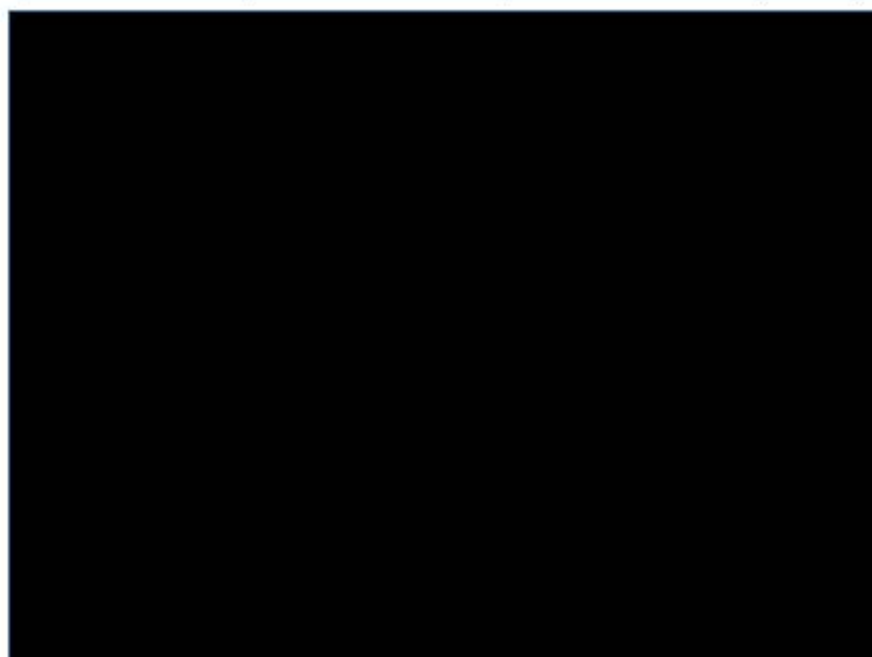
3.3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



Tab. 84. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Interwencja	Całkowity koszt	Całkowi te QALY	Całkowite LYG	Inkrement			ICUR vs kabozantynib
				Koszt	QALY	LYG	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rys. 13. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs niwolumab (bez RSS).



Rys. 14. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs niwolumab (bez RSS).



3.3.2 Cena z RSS

3.3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

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

Tab. 85. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynibu vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	Kabozantynib	Niwolumab	Inkrement
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty (LYG)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia wolnych od progresji choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt			
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 86. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Scenariusz	Całkowity koszt		Całkowite QALY		Inkrement		ICUR	[Redacted]
	Kabozantynib	Niwolumab	Kabozantynib	Niwolumab	Koszty	QALY		
Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1 – dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2 – brak dyskontowania efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A3 – brak dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1 – horyzont analizy 15 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2 – horyzont analizy 20 lat	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C1 – masa ciała pacjentów 77 kg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D1 – PFS krzywa eksponencjalna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D2 – PFS krzywa Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D3 – PFS krzywa log-logistyczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
D4 – PFS krzywa Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

E1 – OS krzywa eksponen- cjalna	■	■	■	■	■	■	■	■	■
E2 – OS krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
E3 – OS krzywa log-logi- styczna	■	■	■	■	■	■	■	■	■
E4 – OS krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G1 – TTD krzywa eksponen- cjalna	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G2 – TTD krzywa Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G3 – TTD krzywa log-logi- styczna	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G4 – TTD krzywa Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■
H1 – spadek użyteczności z powodu progresji = -0,072	■	■	■	■	■	■	■	■	■
I1 – nieuwzględnione koszty leczenia III linii	■	■	■	■	■	■	■	■	■
J1 – nieuwzględnione koszty opieki terminalnej	■	■	■	■	■	■	■	■	■

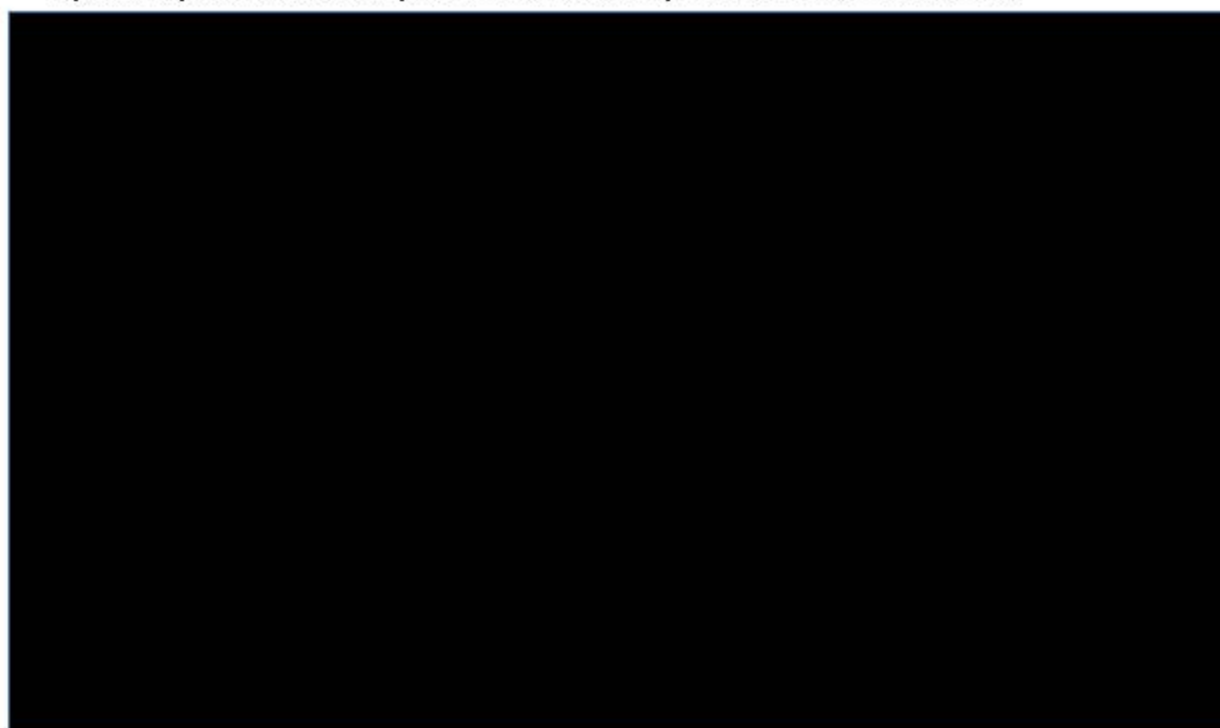
3.3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



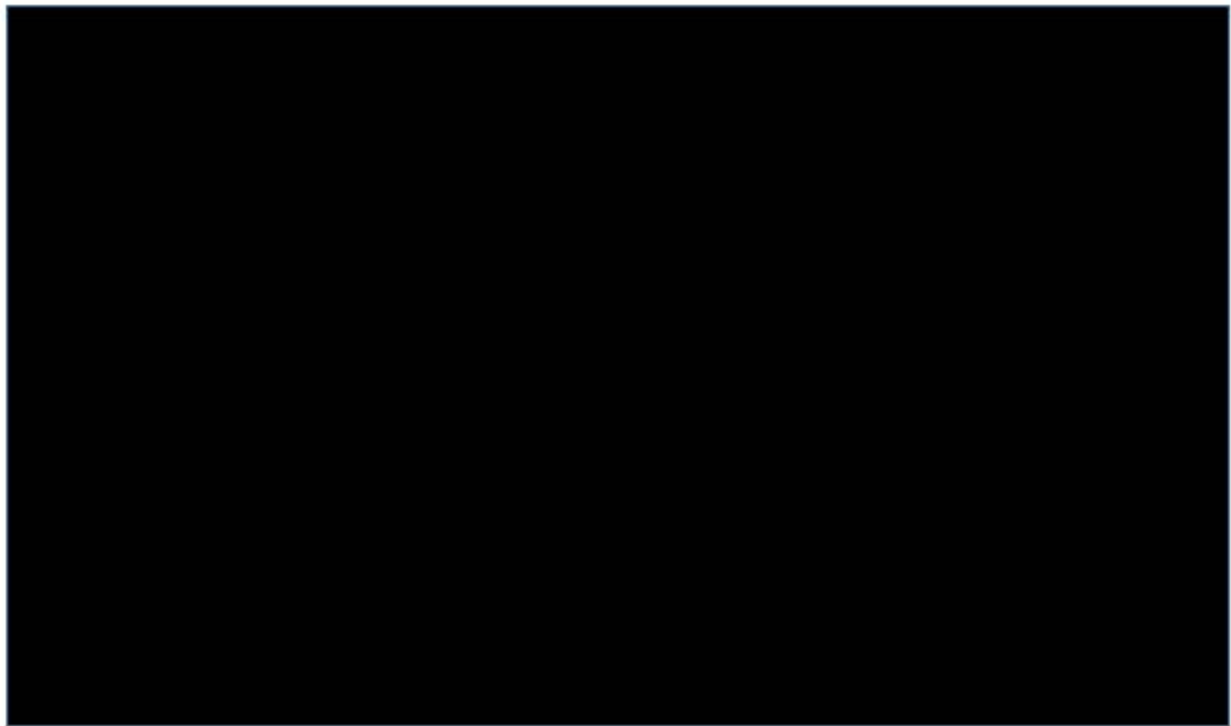
Tab. 87. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs niwolumab.
Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.

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

Rys. 15. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs niwolumabu (z RSS).



Rys. 16. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs niwolumabu (z RSS).



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania kabozantynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [kabozantynib, ewerolimus, aksytynib oraz niwolumab], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
- Jednym z komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jest niwolumab, który obecnie nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem (APD Cabometyx), niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają ekstrapolację.
- W modelu, czas do przerwania udziału w badaniu (TTD) określał odsetek pacjentów leczonych w poszczególnych punktach czasowych. Dla kabozantynibu i ewerolimus czasu trwania leczenia oparto na danych dotyczących TTD przyjętych z badania METEOR. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu, pacjenci mogli kontynuować terapię po progresji według uznania badacza: 74/193 (38%) pacjentów z grupy kabozantynibu oraz 71/226 (31%) pacjentów z grupy ewerolimus kontynuowało terapię mimo progresji choroby. Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich. Pacjenci leczeni w ramach istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego, w przypadku wystąpienia progresji choroby, przerywają leczenie. W związku z powyższym, wykorzystanie krzywych z badania METEOR stanowi ograniczenie zastosowanego modelu, jednak było nieuniknione, z powodu braku innych danych (badanie METEOR, jest jedynym badaniem, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kabozantynibu, stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów).

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem oraz niwolumabem, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania kabozantynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej. Autorzy modelu wykonali metaanalizę opartą na krzywych parametrycznych, w przypadku której nie stosuje się założenia proporcjonalnego hazardu między porównywanymi parami komparatorów (w przypadku NMA opartej na HR, założenie proporcjonalnego hazardu zachodzi dla każdej porównywanej pary komparatorów, co byłoby nie do spełnienia w przypadku krzywych z badania CheckMate 025 oraz TARGET, które nie spełniają założeń proporcjonalnego hazardu). W przypadku analizy klinicznej, metaanalizę sieciową przeprowadzono w oparciu o HR. Zarówno w przypadku NMA opartej na HR, jak i NMA opartej na krzywych parametrycznych, uzyskano wyniki na korzyść kabozantynibu. W przypadku NMA przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej, w zakresie porównania aksytynibu z sorafenibem, oprócz badania AXIS włączono dodatkowe badanie Qin 2015. Powyższego badania nie uwzględnili w swojej NMA autorzy modelu (NMA oparta na krzywych parametrycznych). Ze względu na fakt, że badanie Qin 2015 miało podobną konstrukcję jak badanie AXIS oraz wyniki uzyskane z obu badań były porównywalne, nie powinno to wpłynąć na różnice w wynikach uzyskanych z obu metaanaliz sieciowych (tj. NMA opartej na HR oraz NMA opartej na krzywych parametrycznych).
- W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, natomiast w modelu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia, również te które wystąpiły w mniejszej populacji chorych (<5%). Ze względu na fakt, że koszty leczenia działań niepożądanych, stanowią niewielką część wszystkich kosztów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy (koszty leczenia działań niepożądanych w dożywnym horyzoncie (30 lat) dla kabozantynibu oszacowano na poziomie 584 PLN, dla ewerolimusu – 215 PLN, aksytynibu – 581 PLN oraz niwolumabu – 0 PLN), w związku z powyższym nie wpływają w znacznym stopniu na wyniki końcowe analizy.
- Głównym źródłem wartości użyteczności wykorzystanych w analizowanym modelu było badanie METEOR. Ostatni pomiar jakości życia w badaniu METEOR przeprowadzono po 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku, w związku z czym krótki okres obserwacji pod względem oceny HRQL po zaprzestaniu stosowania badanego leku może prowadzić do przeszacowania użyteczności pacjentów podczas progresji choroby. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną wartość spadku użyteczności z powodu progresji choroby, uzyskaną na podstawie wyników z badań dla komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, co jest słusznym podejściem, biorąc pod uwagę, że szacunki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą również z tych badań.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii dwóch ekspertów klinicznych. W przypadku niektórych pytań, nie uzyskano adekwatnych odpowiedzi bądź wydawały się one nieprawdopodobne, z tego względu w zakresie następujących parametrów: odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego w określonym stopniu nasilenia (3/4 stopień nasilenia), liczba konsultacji u onkologa, przyjęto własne założenia oparte na dotychczasowej praktyce w podobnych modelach ekonomicznych.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem Cabometyxu® (kabozantynib) w dawce 20 mg, 40 mg oraz 60 mg w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Efektywność kosztową kabozantynibu porównywano z efektywnością kosztową terapii refundowanych w Polsce: ewerolimusem oraz aksytynibem. Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy jako technologię opcjonalną dla kabozantynibu uwzględniono niwolumab, który obecnie nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanej populacji pacjentów, ale stanowi jedyną technologię opcjonalną pozycjonowaną w wytycznych klinicznych podobnie do kabozantynibu. W chwili tworzenia raportu, niwolumab był oceniany przez AOTMiT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC (wniosek dotyczy populacji szerszej niż ta dla kabozantynibu), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenne (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (AWA niwolumab). Mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty, a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej w zaawansowanym RCC, niwolumab stanowiłby technologię opcjonalną dla kabozantynibu. Z tego względu, a także z ze względu na fakt, że wytyczne kliniczne pozycjonują niwolumab na równi z kabozantynibem (APD Cabometyx), niwolumab został uwzględniony w ramach niniejszej analizy jak potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości kabozantynibu względem technologii opcjonalnych), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w uzyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Ze względu na niskie wydatki po stronie pacjenta (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii), w analizie uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Do wykonania analizy wykorzystano model analizy (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony przez firmę [REDAKTOWANE]. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Analizowany model populacyjny uwzględniał krzywe przeżycia oraz przeżycia bez progresji. Wyróżniono w nim 3 stany: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 28 dni (co odpowiada częstotliwości wizyt lekarskich w badaniu METEOR). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (30 lat), co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z zaawansowanym RCC oraz poprawy jakości życia. Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie METEOR (kabozantynib vs ewerolimus). Ze względu, na brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z aksytynibem oraz niwolumabem, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania kabozantynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (metaanaliza oparta na krzywych parametrycznych). W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, podaniem i monitorowaniem leczenia, leczeniem podtrzymującym, opieką terminalną, a także z działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące

rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL), informacje o strukturze świadczeń (statystyki JGP) oraz wartości kontraktów NFZ w 2017 roku. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) opracowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Kabozantynib vs ewerolimus

[Redacted content]

Kabozantynib vs aksytynib

[Redacted content]

Kabozantynib vs niwolumab

[Redacted content]

6 Wnioski końcowe

Cabometyx® (kabozantynib) jest nową, doustną terapią, wskazaną do stosowania w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Obecnie, jest on pierwszym oraz jedynym preparatem stosowanym w II linii leczenia RCC, dla którego uzyskano wyniki istotne statystycznie w zakresie trzech głównych punktów końcowych: OS, PFS oraz ORR względem standardowego leczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszych wytycznych *European Association of Urology* (EAU), *European Society For Medical Oncology* (ESMO) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2016, kabozantynib jest rekomendowany do stosowania w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, u których nastąpiła progresja choroby po uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). W wytycznych NCCN oraz ESMO podkreślono, że kabozantynib, powinien być stosowany w pierwszej kolejności względem ewerolimusu oraz aksytynibu. Powyższe rekomendacje oparto na wynikach badania METEOR, w którym uzyskano znamienne statystycznie wyższość kabozantynibu w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego względem ewerolimusu. Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały również wyższość kabozantynibu (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji) względem aksytynibu oraz niwolumabu (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). W przypadku porównania kabozantynibu z którąkolwiek z technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie uzyskano przyrost QALY po stronie wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

W świetle najnowszych wytycznych, niwolumab, podobnie jak kabozantynib jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanej populacji pacjentów. W chwili tworzenia raportu, był on oceniany przez AOTMIT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogenego (negatywna opinia Rady Przejrzystości i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMIT, mimo negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMIT, należy podkreślić, że proces refundacyjny nie jest w tej chwili zamknięty).

7 Aneks – przegląd użyteczności

7.1 Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2016) wykonano systematyczny przegląd piśmiennictwa (baza EMBASE i MEDLINE) poszukując w pierwszym kroku aktualnych (opublikowanych po 2011 roku) przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia oraz publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności uzyskanych metodami pośrednimi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Strategię przeglądu (interfejs EMBASE i MEDLINE) przedstawiono w tabeli poniżej (data przeszukiwania bazy: 28.11.2016).

Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE i EMBASE, 26.11.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'kidney carcinoma'/exp OR 'kidney carcinoma' AND [embase]/lim	50 125
#2	'eq 5d'	8712
#3	'euroqol'	5095
#4	#2 OR #3	10 954
#5	#1 AND #4	30

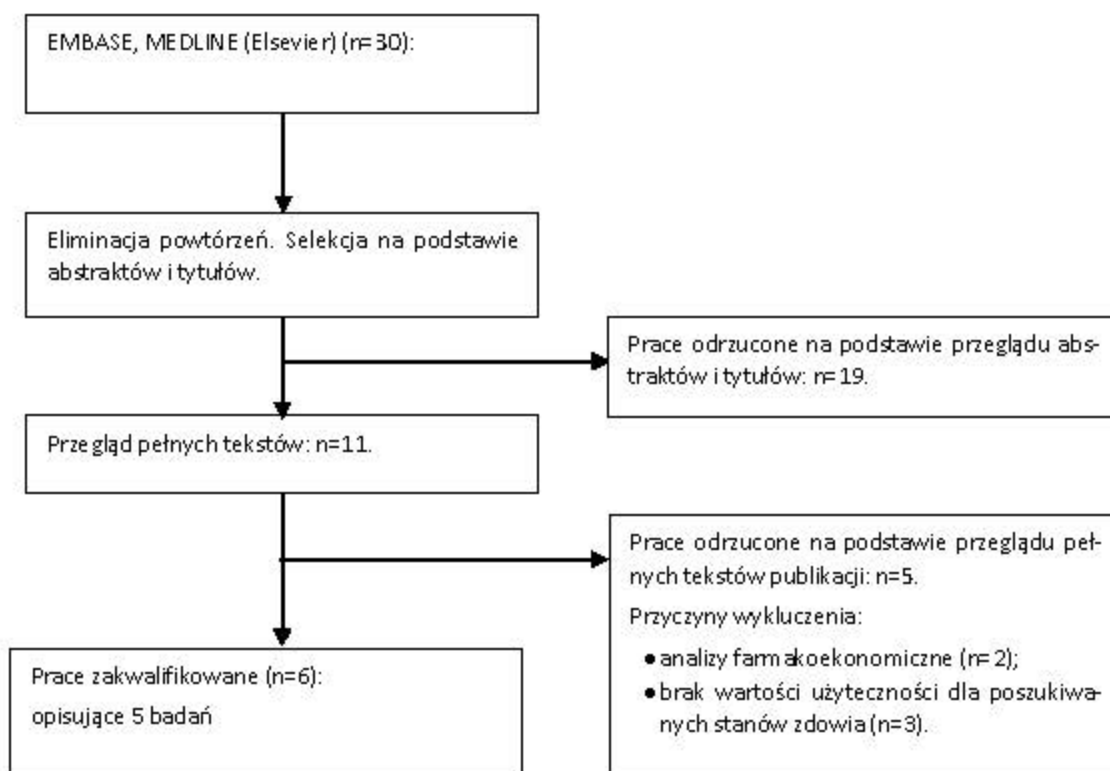
Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym;
- poszukiwano publikacji z danymi pozwalającymi sparametryzować model, tj. z wartościami użyteczności stanów wykorzystanych w modelu: progresja choroby, brak progresji;
- uwzględniano tylko publikacje pełnotekstowe (nie analizowano abstraktów lub doniesień konferencyjnych).

7.2 Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.Sz., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 30 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 11 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 5 badań z wynikami użyteczności uzyskanymi metodami pośrednimi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z mRCC. Między analitykami dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji nie było niezgodności. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności.



W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone do przeglądu badań użyteczności oraz wykluczone z niego.

Tab. 89. Prace włączone do opracowania.

Kod badania	Publikacja
Cella 2016 (CheckMate 025)	Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):994-1003.
Cella 2012 (VEG105192)	Cella D, Pickard A.S, Duh M.S, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, Neary M.P, McCann L, Hodge R, Sternberg C.N. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. <i>European Journal of Cancer</i> 2012;48(3): 311-23.
Zbrozek 2010 (Global ARCC)	Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, Parasuraman S. Q-TWIST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2010;28(7):577-84.
	Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α <i>British Journal of Cancer</i> 2010;102(10):1456-60.
Castellano 2009	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-(alpha) 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.

Cella 2008	Cella D, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. J Oncol Pract. 2009 Mar;5(2):66-70.
------------	--

Tab. 90. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hoyle 2010a	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 Value in Health 2010;13(1): 61-8.	Badanie wtórne (farmakoeconomiczne).
Hoyle 2010b	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. Value in Health 2010;13(1):55-60.	Badanie wtórne (farmakoeconomiczne).
Cella 2009	Cella D, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Li JZ, Kim ST, Chen I, Michaelson MD, Motzer RJ. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa. J Oncol Pract. 2009 Mar;5(2):66-70.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
Cella 2010	Cella D, Michaelson MD, Bushmakina 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.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
Cella 2013	Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer. 2013 Apr 30;108(8):1571-8.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.

7.3 Omówienie włączonych badań

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności zidentyfikowane w odnalezionych badaniach pierwotnych.

Stan zdrowia	CheckMate 025	VEG105192	Global ARCC	Castellano 2009	Cella 2008
Brak progresji	0,78*	0,72/(-0,01)**	0,689*	0,72-0,74*	0,76*
Progresja	b.d.	(-0,16)**	0,587	b.d.	b.d.

* wartości raportowane jako wyjściowe; ** wartość wyjściowa/dekrement.

7.4 Wnioski

Wartości użyteczności, zidentyfikowane w trakcie własnego przeglądu badań dotyczących użyteczności, pokrywają się z wartościami zidentyfikowanymi przez autorów modelu, przyjętymi w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

8 Aneks – przegląd analiz ekonomicznych

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących kabozantynibu, stosowanego zarówno w populacji wskazanej we wniosku, jak i w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (strategii przeszukiwania nie zawężano do populacji docelowej).

Przeglądem objęto bazy PubMed, oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano koszty leczenia kabozantynibem;
- populacja wskazana we wniosku, jak i w populacja szersza niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano zarówno publikacji pełnotekstowych, jak i abstraktów.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.11.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib [Supplementary Concept]	126
#2	cabozantinib[Text Word]	337
#3	Cabometyx[Text Word]	3
#4	XL*184[Text Word]	20
#5	BMS*907351[Text Word]	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	347
#7	Economics [MeSH Terms]	531811
#8	Economics [Text Word]	418708
#9	cost [Text Word]	397635
#10	#7 OR #8 OR #9	850222
#11	#6 AND #10	4

Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 26.11.2016.

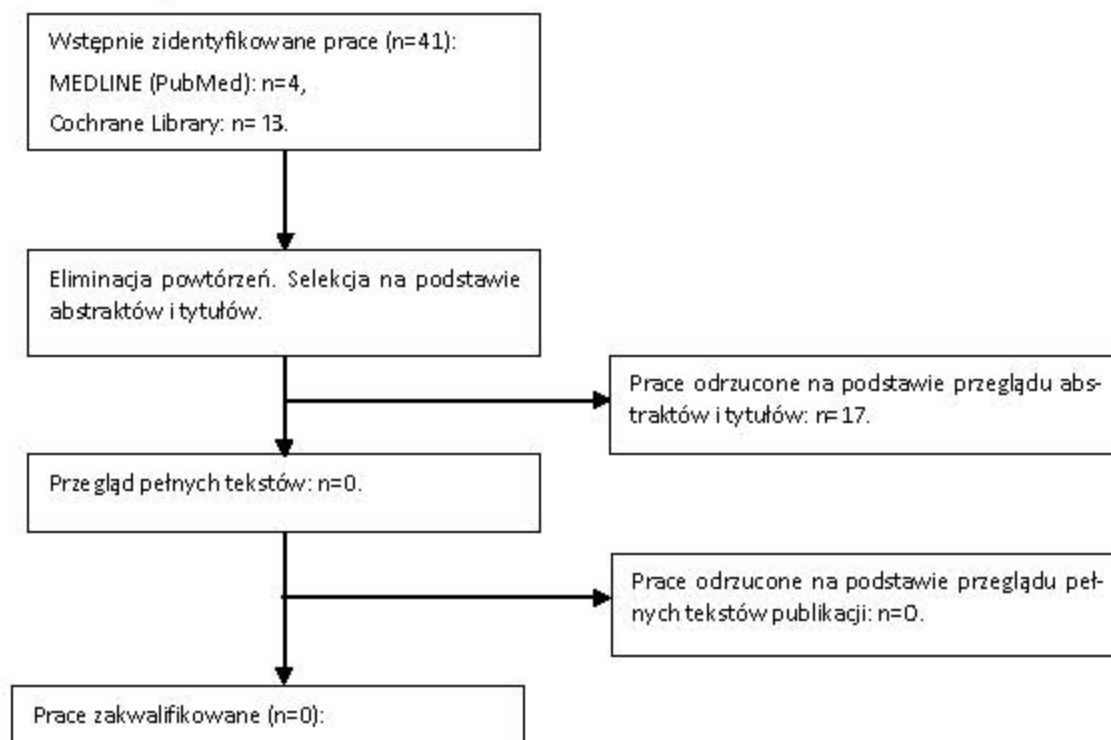
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib	57

#2	Cabometyx	0
#3	XL 184	24
#4	XL-184	3
#5	BMS 907351	3
#6	BMS907351	1
#7	BMS-907351	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	80
#9	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	26959
#10	Economics	25427
#11	Cost	59640
#12	#9 OR #10 OR #11	64529
#13	#8 AND #12	13

8.2 Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.Sz., T.M.). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 17 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów szczegółowej analizie, żadna z publikacji nie zakwalifikowała się do analizy w oparciu o pełny tekst. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.









Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Podsumowując, nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej dotyczącej kabozantynibu, stosowanego zarówno w populacji wnioskowanej, jak i w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

9 Aneks – zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Źródło danych na temat skuteczności porównywanych interwencji			
Porównanie kabozantynibu z ewerolimusem	Opcja nr 3 w modelu, zakładka <i>User input, Efficacy data source – METEOR results (only for cabozantinib and everolimus)</i>	Nie	Badanie METEOR, rozdział 2.3
Porównanie kabozantynibu z pozostałymi komparatorami	Opcja nr 1 w modelu, zakładka <i>User input, Efficacy data source – NMA results (adjusted OS curves)</i>	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano opcję nr 2: <i>NMA results (unadjusted OS curves)</i> , porównanie kabozantynibu z aksytynibem	Wyniki NMA, rozdział 2.3
Bezpieczeństwo			
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane 3. oraz 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów	Nie	Dane z badań, rozdział 2.3.5
Czas trwania zdarzeń niepożądanych (tygodnie)	4,00	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (rozkład normalny)	
Średnia liczba epizodów zdarzeń niepożądanych na pacjenta	1,16	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Krzywe parametryczne			
Porównanie kabozantynibu z ewerolimusem	PFS i OS: log-logistyczna; TTD: log-normalna	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano inne krzywe parametryczne dla PFS i OS: eksponencjalną, Weibulla, Gompertza, log-normalną; dla TTD: eksponencjalną, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, testowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), skorygowane kryterium informacyjne Akaike (AICC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC), rozdział 2.3
Porównanie kabozantynibu z pozostałymi komparatorami	PFS, OS i TTD: log-normalna	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano inne krzywe parametryczne, dla PFS, OS i TTD: eksponencjalną, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną	
Dane demograficzne			

Wyjściowa masa ciała (kg)	80,19	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano wartość 77 kg, w analizie probabilistycznej testowano rozkład normalny	W przypadku wariantu podstawowego – analiza weryfikacyjna dla niwolumabu, natomiast w przypadku analizy wrażliwości – dane uzyskane z badania ankietowego, rozdział 1.3
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy	Horyzont dożywnotni, 30 lat	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy 15 oraz 20 lat	Dożywnotni horyzont czasowy, ustalono na podstawie wyników badania ME-TEOR, rozdział 1.6
Dyskontowanie			
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano trzy różne opcje: dyskontowanie 5% dla kosztów i efektów, dyskontowanie 5% dla kosztów i 0% dla efektów oraz brak dyskontowania dla kosztów i efektów	Na podstawie zaleceń AOTIM, rozdział 1.6
Dane kosztowe			
			
Koszt ewerolimusu (za 10 mg)	412,79	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (rozkład gamma)	NFZ, Obwieszczenie MZ, rozdział 2.5
Koszt aksytynibu (per 10 mg)	362,98		
Koszt niwolumabu (3 mg)	160,97		
Koszt BSC (miesięczny)	1931,99	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono kosztów leczenia BSC	
			
Względna intensywność dawki ewerolimusu	0,84	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (rozkład normalny)	Na podstawie wyników badań, rozdział 2.5
Względna intensywność dawki aksytynibu	1,02		
Względna intensywność dawki niwolumabu	0,98		

Koszt pojedynczego podania niwolumabu	468	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (rozkład gamma)	Zarządzenia pre ze sa NFZ, dane z badania ankietowego, rozdział 2.5
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla kabozantynibu	583,59	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Zarządzenia pre ze sa NFZ, dane NFZ, obwieszczenie MZ, dane z badania ankietowego, rozdział 2.5
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla ewerolimusu	215,00		
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla aksytynibu	580,78		
Całkowity koszt zdarzeń niepożądanych dla niwolumabu	0,00		
Koszt monitorowania leczenia (na cykl)	137,22	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Zarządzenia pre ze sa NFZ, rozdział 2.5
Koszty opieki terminalnej	2837,23	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia kosztów opieki terminalnej, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Zarządzenia pre ze sa NFZ, dane NFZ, obwieszczenie MZ, dane z badania ankietowego, rozdział 2.5
Leczenie stosowane w kolejnych liniach (II linia leczenia w modelu)			
Rodzaj terapii stosowanej w III linii	100% BSC	Nie	Wyniki badania ankietowego, rozdział 2.3.4
Czas oczekiwania do rozpoczęcia terapii w III linii (dni)	0	Tak, w probabilistycznej analizie wrażliwości	Założono, że po progresji, pacjenci od razu otrzymują III linię leczenia (czas oczekiwania do rozpoczęcia terapii w III linii = 0 dni), wyniki badania ankietowego, rozdział 2.2.1
Czas trwania leczenia BSC – III linia (dni)	135		
Użyteczności			
Użyteczności: stan bez progresji	0,78	Tak, w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie METEOR, rozdział 2.4
Użyteczności: spadek użyteczności z powodu progresji	0,048	Tak, w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano wartość 0,072, w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie METEOR oraz wyniki z badań dla komparatorów w analizie wrażliwości, rozdział 2.4
Użyteczności: progresja	0,73	Nie	Badanie METEOR, rozdział 2.4
Dekrement użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia	-0,04	Tak, w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie METEOR, rozdział 2.4

10Aneks – wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2017 roku

Wyceny opracowano 02.01.2017 roku.

Tab. 93. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowego onkologia kliniczna – hospitalizacja (kod: 03.4240.030.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu (PLN)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	52,00
Kujawsko-Pomorski	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	52,00
Lubuski	Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	51,97
Małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	52,00
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	52,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego	52,00
Podkarpacki	Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu	52,00
Podlaski	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	52,00
Pomorski	-	-
Śląski	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	52,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	52,00
Wielkopolski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	52,00
Zachodniopomorski	Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	52,00
Mediana		52,00

Tab. 94. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu „Program lekowy – leczenie raka nerki” (kod: 03.0000.310.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu (PLN)
Dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	52,00
Kujawsko-Pomorski	-	-
Lubelski	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	52,00

Lubuski	-	-
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	52,00
Małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	52,00
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	51,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego	52,00
Podkarpacki	Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	52,00
Podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	52,00
Pomorski	-	-
Śląski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	52,00
Świętokrzyski	-	-
Warmińsko-Mazurski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	52,00
Wielkopolski	-	-
Zachodniopomorski	Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	52,00
	Mediana	52,00

Tab. 95. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla produktu kontraktowanego świadczenia w zakresie onkologii (kod: 02.1240.001.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu (PLN)
Dolnośląski	"Mieziowe Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie	9,20
Kujawsko-Pomorski	Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	9,50
Lubuski	Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	9,10
Małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	8,80
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	12,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego	10,00
Podkarpacki	Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	9,80
Podlaski	Szpital Wojewódzki im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego	11,00
Pomorski	-	-

Śląski	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	10,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	10,00
Warmińsko-Mazurski	"Pro-Medica" w Etku Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9,60
Wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	9,20
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	9,79
Mediana		9,80

Tab. 96. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (kod: 15.2180.027.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu (PLN)
Dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	54,12
Kujawsko-Pomorski	Szpital Wielospecjalistyczny im. Dr. Ludwika Błażka w Inowrocławiu	56,19
Lubelski	Społeczny Zakład Opieki Hospicyjnej Hospicjum Dobrego Samarytanina	45,54
Lubuski	Hospicjum Św. Kamila	48,00
Łódzki	Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Bełchatowie	56,19
Małopolski	Towarzystwo Przyjaciół Chorych "Hospicjum im. Św. Łazarza"	56,19
Mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	48,08
Opolski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Caritas Diecezji Opolskiej	47,30
Podkarpacki	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej "Sanatorium" im. Jana Pawła II w Górnym	52,00
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	46,00
Pomorski	Hospicyjny Zakład Opieki Zdrowotnej	56,19
Śląski	Zespół Opieki Paliatywnej "Palium"	56,19
Świętokrzyski	Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej Gomed-Ostrowiec Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	46,00
Warmińsko-Mazurski	Stowarzyszenie Na Rzecz Hospicjum Elbląskiego	48,00
Wielkopolski	-	-
Zachodniopomorski	Hospicjum Św. Jana Ewangelisty w Szczecinie	45,00
Mediana		48,08

Tab. 97. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowego teleradioterapia (kod: 03.0000.103.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu (PLN)
Dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	52,00
Kujawsko-Pomorski	Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	52,00
Lubelski	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	52,00
Lubuski	Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	52,00
Małopolski	Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	52,00
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	52,00
Opolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. T. Koszarowskiego	52,00
Podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. B. Markiewicza	52,00
Podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	52,00
Pomorski	-	-
Śląski	-	-
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	52,00
Warmińsko-Mazurski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	52,00
Wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	52,00
Zachodniopomorski	Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	52,00
Mediana		52,00

11 Aneks – omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Model został stworzony przez firmę [REDACTED]

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie kabozantynibu względem ewerolimusu, niwolumabu, aksytynibu, sorafenibu oraz BSC. Sorafenib oraz BSC w warunkach polskich nie stanowią technologii opcjonalnych dla kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu, dlatego też nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu *Dane wejściowe*. Koszty odnośnie wnioskowanej substancji czynnej – kabozantynibu (Cabometyx[®]) podsumowano w arkuszu *Koszt kabozantynibu*. Polskie dane kosztowe, podpisano w arkuszu *User Input*. Model operuje na nazwach zmiennych, które zostały zdefiniowane w arkuszu *Variables*.

W przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimusem, model operuje na danych dotyczących skuteczności z badania METEOR (dla porównania kabozantynibu z ewerolimusem, w arkuszu *User Input*, *Efficacy data source*, należy wybrać opcję *METEOR results (only for cabo. and ever.)*), w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, w wariantcie podstawowym należy wybrać opcję *NMA results (adjusted OS curves)*.

Model umożliwia również dokonanie korekcji OS oraz PFS, na podstawie mediany czasu PFS oraz OS uzyskanych z rzeczywistej praktyki klinicznej (*adjust the OS and PFS curves based on median time*). Ze względu, na brak dostępu do danych rzeczywistych odnośnie pacjentów z Polski, w ramach niniejszej analizy nie wykorzystano powyższej opcji.

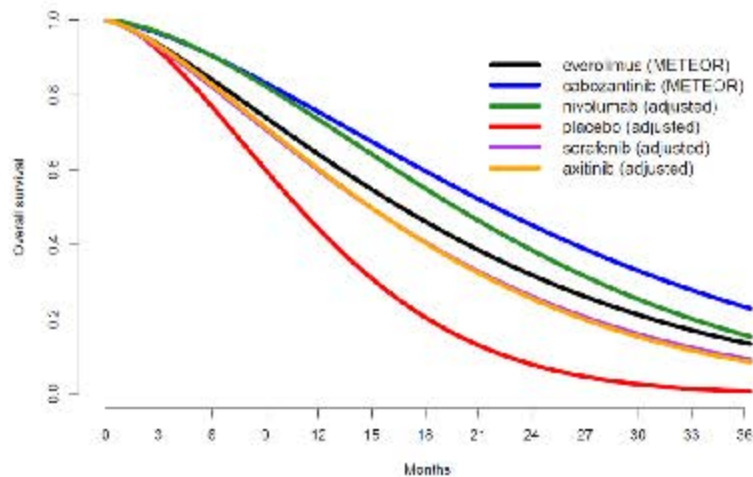
W modelu możliwe jest również uwzględnienie kosztów z perspektywy społecznej (*societal cost*). Koszty odnośnie perspektywy społecznej nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy, ze względu na brak dostępu do rzetelnych danych na temat utraconej produktywności z powodu raka nerkowokomórkowego.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu *Results*), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: *Scenario results*. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr. W przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania kabozantynibu z poszczególnymi komparatorami, konieczne jest wprowadzenie modyfikacji w kodzie (Moduł: *ModuleScenarioAnalysis*). Wskazówki dotyczące modyfikacji w kodzie makr opisano w arkuszu *Kod makr*.

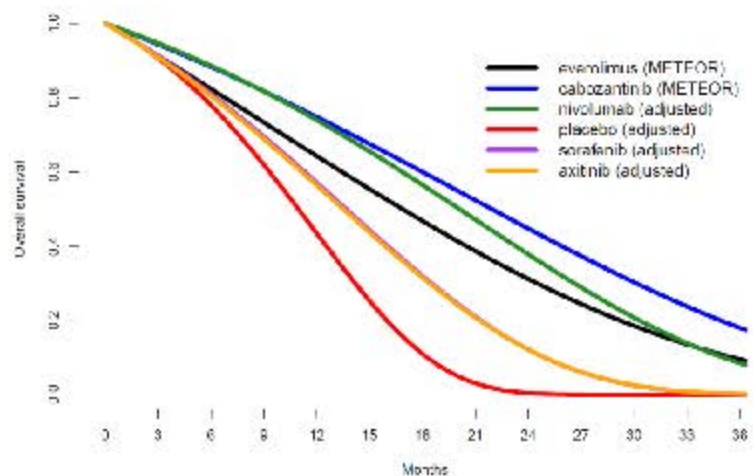
12Aneks – przedstawienie wyników NMA opartej na krzywych parametrycznych

Przeżycie całkowite

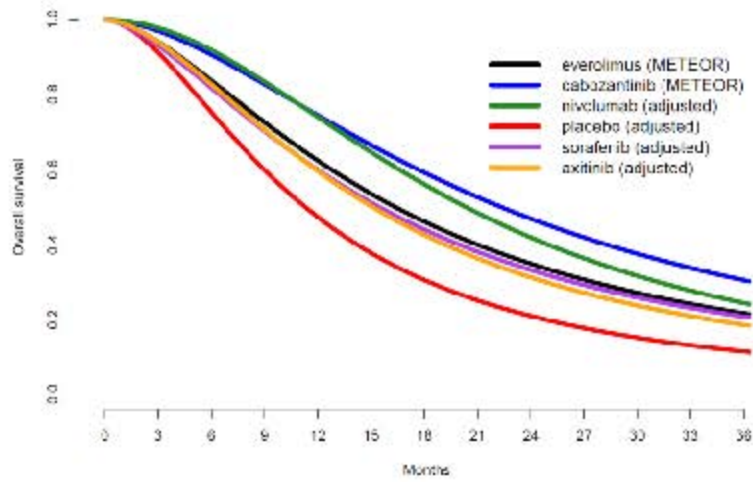
Rys. 19. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).



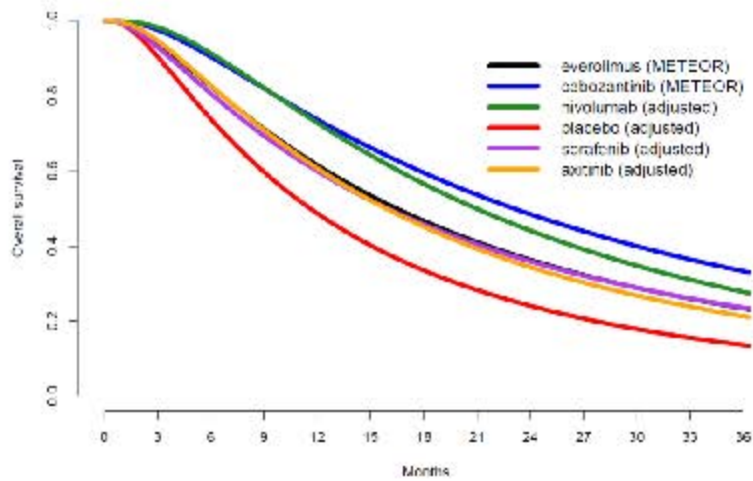
Rys. 20. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).



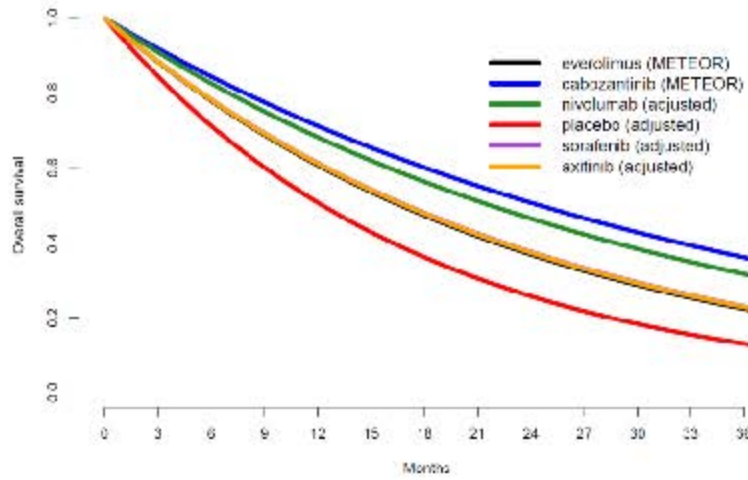
Rys. 21. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-logistyczny).



Rys. 22. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-normalny).

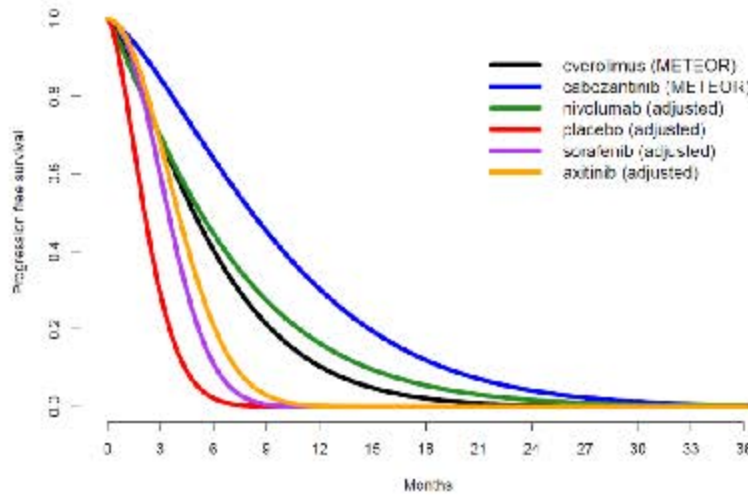


Rys. 23. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencjalny).

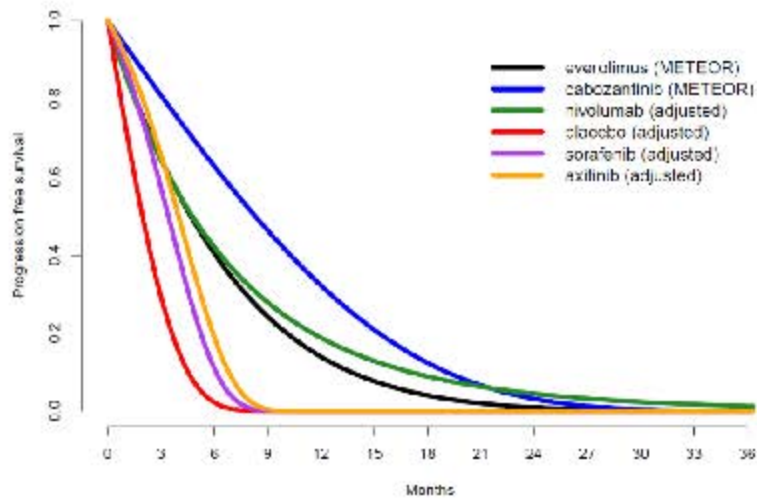


Przeżycie wolne od progresji

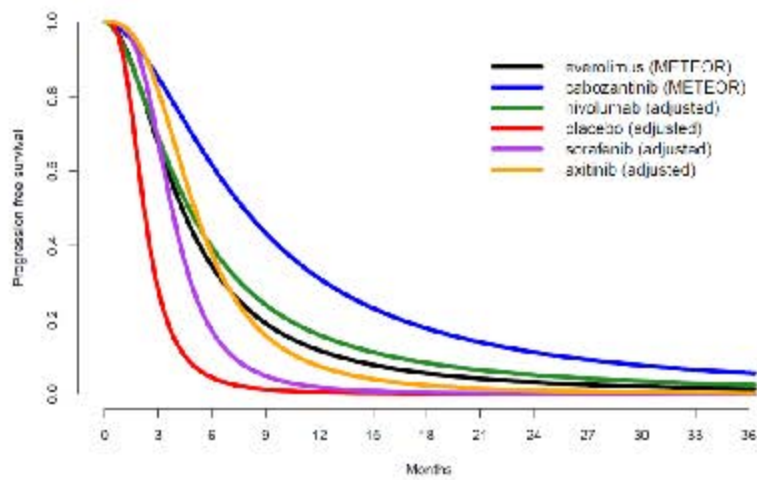
Rys. 24. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).



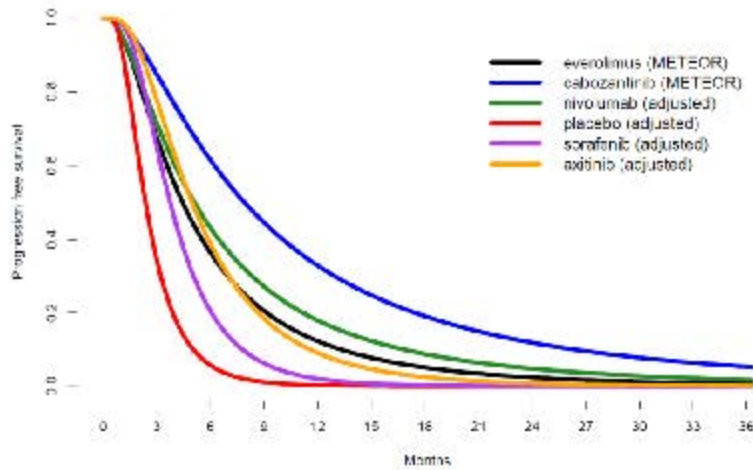
Rys. 25. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).



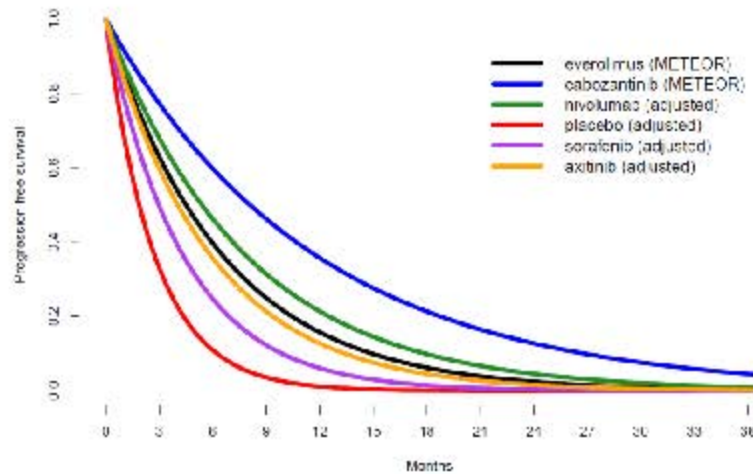
Rys. 26. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-logistyczny).



Rys. 27. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-normalny).

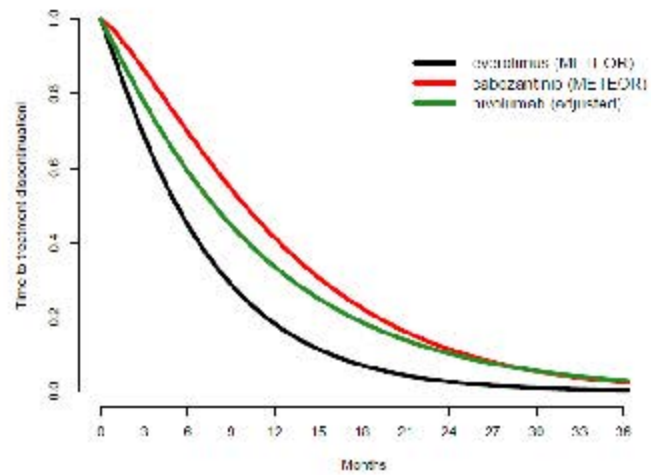


Rys. 28. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencjalny).

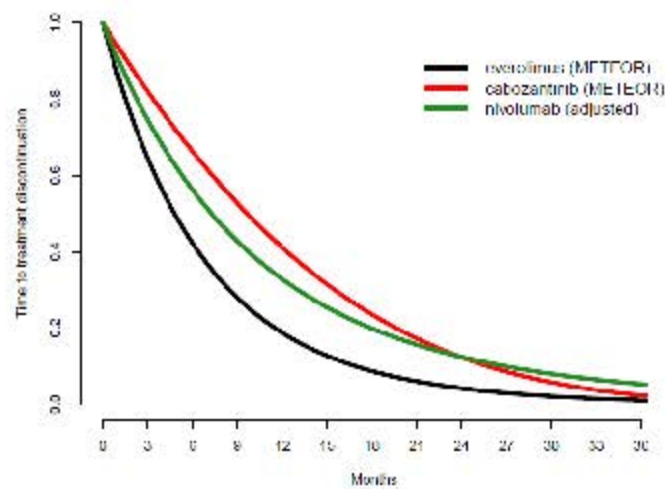


Czas do przerwania leczenia

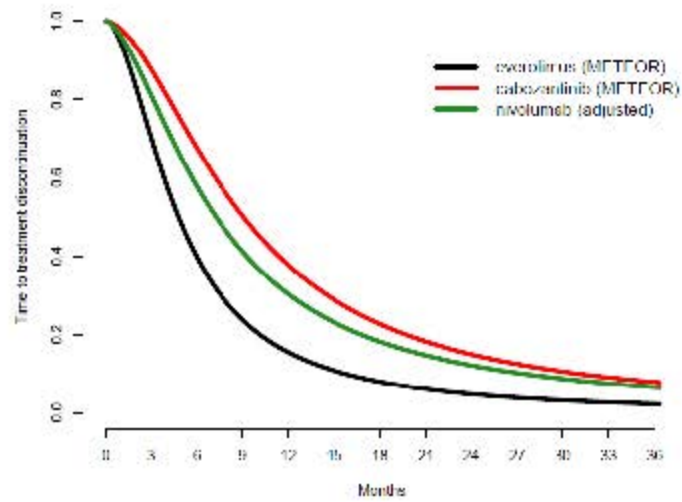
Rys. 29. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).



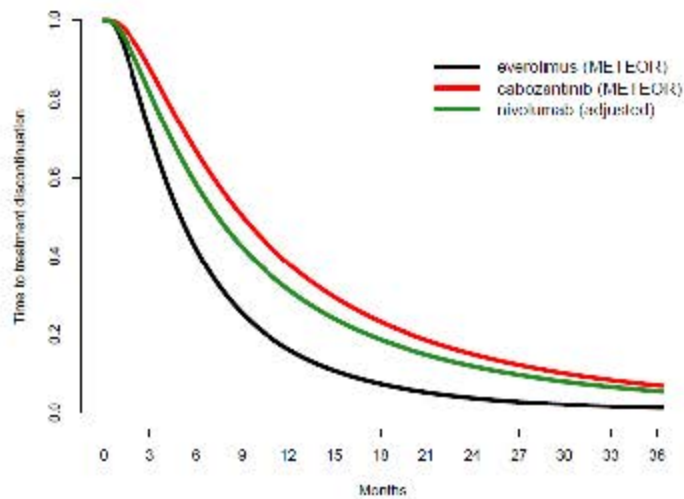
Rys. 30. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).



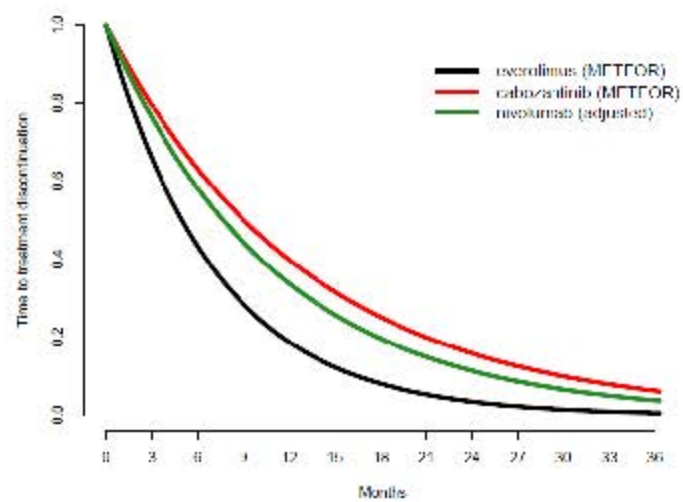
Rys. 31. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Log-logistyczny).



Rys. 32. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Log-normalny).



Rys. 33. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencyjny).



Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu ekonomicznego.....	12
Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (data odcięcia danych 31 grudnia 2015).	18
Rys. 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (niezależny komitet do spraw radiologii, data odcięcia danych 22 maja 2015).	19
Rys. 4. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem EQ Index Score (Populacja ITT; kraje, w których indeks został zwalidowany).	24
Rys. 5. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs ewerolimus (bez RSS).	65
Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs ewerolimus (bez RSS).	66
Rys. 7. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs ewerolimus (z RSS).	70
Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs ewerolimus (z RSS).	71
Rys. 9. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs aksytynib (bez RSS).	75
Rys. 10. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs aksytynib (bez RSS).	76
Rys. 11. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs aksytynib (z RSS).	80
Rys. 12. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs aksytynib (z RSS).	81
Rys. 13. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs niwolumab (bez RSS).	85
Rys. 14. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs niwolumab (bez RSS).	86
Rys. 15. Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynibu vs niwolumabu (z RSS).	90
Rys. 16. Krzywa akceptowalności dla kabozantynibu vs niwolumabu (z RSS).	91
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności.....	98
Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	101
Rys. 19. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).	111
Rys. 20. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).	111
Rys. 21. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład loglogistyczny).	112
Rys. 22. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład lognormalny).	112
Rys. 23. Uśrednione krzywe OS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencjalny).	113
Rys. 24. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).	113
Rys. 25. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).	114

Rys. 26. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-logistyczny).....	114
Rys. 27. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład log-normalny).....	115
Rys. 28. Uśrednione krzywe PFS, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencjalny).....	115
Rys. 29. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Weibulla).....	116
Rys. 30. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Gompertza).....	116
Rys. 31. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Log-logistyczny).....	117
Rys. 32. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład Log-normalny).....	117
Rys. 33. Uśrednione krzywe TTD, skorygowane względem danych z badania METEOR (rozkład eksponencjalny).....	118

Spis tabel

Tab. 1. Koszt opakowania leku Cabometyx®.....	11
Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.....	13
Tab. 3. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności w modelu.	14
Tab. 4. Wartości parametrów (w przypadku OS i PFS) oszacowane dla poszczególnych krzywych parametrycznych – wyniki NMA.	15
Tab. 5. Wartości parametrów (w przypadku TTD) oszacowane dla poszczególnych krzywych parametrycznych – wyniki NMA.	16
Tab. 6. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących OS z badania METEOR – kabozantynib.....	18
Tab. 7. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących OS z badania METEOR – ewerolimus.....	18
Tab. 8. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących PFS z badania METEOR – kabozantynib.....	19
Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących PFS z badania METEOR – ewerolimus.	20
Tab. 10. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących TTD z badania METEOR – kabozantynib.....	21
Tab. 11. Statystyki AIC i BIC dla danych dotyczących TTD z badania METEOR – ewerolimus.....	21
Tab. 12. Rozkład kolejnych terapii po zaprzestaniu leczenia.	21
Tab. 13. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.....	22
Tab. 14. Dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu.	23
Tab. 15. Opisowa statystyka wartości użyteczności.....	24
Tab. 16. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności dla PFS i stanu zdrowia po progresji, a także redukcja wartości użyteczności z powodu AE.....	26
Tab. 17. Podsumowanie dostępnych wartości spadku użyteczności.....	26
Tab. 18. Podsumowanie wartości użyteczności wykorzystanych w ramach niniejszej analizy.	27
Tab. 19. Rozkład poszczególnych dawek w badaniu METEOR (planowany udział poszczególnych dawek w sprzedaży).	28
Tab. 20. Koszt kabozantynibu bez RSS.	28
Tab. 21. Koszt kabozantynibu z RSS.	29
Tab. 22. Koszt terapii ewerolimusem.....	29
Tab. 23. Koszt terapii aksytynibem.	30
Tab. 24. Koszt terapii niwolumabem.	31
Tab. 25. Wycena procedury związanej z podaniem leczenia.....	32
Tab. 26. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.	32
Tab. 27. Koszt BSC.....	33
Tab. 28. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna — wycena wizyt specjalistycznych.....	34
Tab. 29. Koszt hospitalizacji w BSC.	35
Tab. 30. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – liczba osób.....	35

Tab. 31. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – taryfy/wagi punktowe.	36
Tab. 32. Hospicjum domowe i hospicjum stacjonarne – koszt.	36
Tab. 33. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.	37
Tab. 34. Koszt farmakoterapii w BSC.	37
Tab. 35. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.	38
Tab. 36. Koszt opieki terminalnej.	39
Tab. 37. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna — wycena wizyt specjalistycznych.	40
Tab. 38. Koszt hospitalizacji w opiece terminalnej.	40
Tab. 39. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – liczba osób.	40
Tab. 40. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne – taryfy/wagi punktowe.	41
Tab. 41. Hospicjum domowe i hospicjum stacjonarne – koszt.	42
Tab. 42. Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.	42
Tab. 43. Koszt farmakoterapii w opiece terminalnej.	43
Tab. 44. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.	43
Tab. 45. Koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.	45
Tab. 46. Koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	45
Tab. 47. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.	46
Tab. 48. Koszt przetoczenia koncentratu/krwinek czerwonych.	46
Tab. 49. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – morfologia krwi.	47
Tab. 50. Koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.	47
Tab. 51. Koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	47
Tab. 52. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia.	47
Tab. 53. Koszt leczenia standardowego biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia.	48
Tab. 54. Koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.	48
Tab. 55. Koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	49
Tab. 56. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia.	49
Tab. 57. Koszt leczenia standardowego nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia.	50
Tab. 58. Koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.	50
Tab. 59. Koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	51
Tab. 60. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia.	51
Tab. 61. Koszt leczenia standardowego erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w 3. i 4. stopniu nasilenia.	52

Tab. 62. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 1.	52
Tab. 63. Koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	53
Tab. 64. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.	53
Tab. 65. Koszt leczenia standardowego hiperglikemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.	53
Tab. 66. Koszt hospitalizacji z powodu zmęczenia w 4. stopniu nasilenia – wariant 2.	54
Tab. 67. Koszt leczenia standardowego zmęczenia w 3. i 4. stopniu nasilenia.	54
Tab. 68. Zestawienie parametrów wykorzystanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	56
Tab. 69. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	59
Tab. 70. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	61
Tab. 71. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	63
Tab. 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty w PLN, ICUR w PLN/QALY.	65
Tab. 73. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	66
Tab. 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	68
Tab. 75. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs ewerolimus. Koszty w PLN, ICUR w PLN/QALY.	70
Tab. 76. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	71
Tab. 77. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	73
Tab. 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty w PLN, ICUR w PLN/QALY.	75
Tab. 79. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	76
Tab. 80. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	78
Tab. 81. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs aksytynib. Koszty w PLN, ICUR w PLN/QALY.	80
Tab. 82. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	81
Tab. 83. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN, ICUR w PLN/QALY.	83
Tab. 84. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (bez RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty w PLN, ICUR w PLN/QALY.	85

Tab. 85. Wyniki analizy podstawowej (z RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	86
Tab. 86. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	88
Tab. 87. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z RSS) kabozantynib vs niwolumab. Koszty w PLN. ICUR w PLN/QALY.	90
Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE i EMBASE, 26.11.2016.	97
Tab. 89. Prace włączone do opracowania.....	98
Tab. 90. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	99
Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.11.2016.	100
Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 26.11.2016.....	100
Tab. 93. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego onkologia kliniczna – hospitalizacja (kod: 03.4240.030.02).	106
Tab. 94. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu „Program lekowy – leczenie raka nerki” (kod: 03.0000.310.02).	106
Tab. 95. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla produktu kontraktowanego świadczenia w zakresie onkologii (kod: 02.1240.001.02).....	107
Tab. 96. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (kod: 15.2180.027.02).	108
Tab. 97. Wycena punktowa dla świadczenia w zakresie świadczeń szpitalnych dla produktu kontraktowanego teleradioterapia (kod: 03.0000.103.02).	109

Bibliografia

- AEK Cabometyx** Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2016.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Cabometyx** Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.
- AWA Nivolumab** Analiza weryfikacyjna preparattu Opdivo[®], dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, dostęp: 2016.11.18.
- B.59. program lekowy** Program lekowy. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwiezczenia-ministra-zdrowia/>, dostęp: 2016.11.18.
- Choueiri 2016** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Don-skov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Stern-berg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-27.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx[®], dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page/s/medicine/human/medicine/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2016.10.26.
- ChPL Inlyta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta[®], dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page/s/medicine/human/medicine/002406/human_med_001573.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2016.09.01.
- CHPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo[®], dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page/s/medicine/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2016.09.01.
- DGL** Komunikat DGL. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html>
- Gelman 1992** Gelman A, Rubin DB. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statist Sci* 1992;7(4):457-72.
- Motzer 2015** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
- NICE aksytynib** National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [TA333]. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. National Institute for Health and Care Excellence 2015 February 2. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333>
- NICE ewerolimus** National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [TA219]. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence 2011 April 19. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA219>

NICE niwolumab	National Institute for Health and Care Excellence. NICE in development [GID-TA10037]. Renal cell carcinoma (metastatic, treated) - nivolumab [ID853]. National Institute for Health and Care Excellence 2016 October. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta417
Ouwens 2010	Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. <i>Res Synth Methods</i> 2010;1(3-4):258-71.
Qin 2015	Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, Ren X, Huang Y, Tarazi J, Tang J, Chen C, Kim S, Ye D. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. <i>Onco Targets Ther.</i> 2015 Jun 8;8:1363-73.
Raport CHMP	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 2016.11.04.
Rini 2011	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. <i>Lancet.</i> 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin</i> 2010; 26: 1091-6.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)