

# Kabozantynib (Cabometyx<sup>®</sup>) stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, sierpień 2019

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Al. Jana Pawła II 29

00-867 Warszawa, Polska

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland Sp. z o.o.



# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>9</b>
1.1 Cel analizy.....	9
1.2 Komparatory .....	9
1.3 Populacja .....	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	10
1.5 Perspektywa .....	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 Ustalanie ceny progowej.....	12
<b>2 Metodyka analizy</b> .....	<b>13</b>
2.1 [Redacted] .....	13
2.2 [Redacted] .....	13
2.3 [Redacted] .....	16
2.4 [Redacted] .....	16
2.5 [Redacted] .....	16
2.6 [Redacted] .....	18
2.7 [Redacted] .....	21
2.8 [Redacted] .....	24
2.9 [Redacted] .....	26
2.10 [Redacted] .....	26
2.11 [Redacted] .....	27
2.12 [Redacted] .....	29
2.13 [Redacted] .....	32
2.14 [Redacted] .....	33
2.15 [Redacted] .....	37
2.16 [Redacted] .....	45
2.17 [Redacted] .....	46
2.18 [Redacted] .....	46
2.19 [Redacted] .....	52
2.20 [Redacted] .....	59
2.21 [Redacted] .....	59
2.22 [Redacted] .....	59
2.23 [Redacted] .....	65
2.9 Walidacja modelu .....	65

2.9.1	Walidacja wewnętrzna .....	65
2.9.2	Walidacja zewnętrzna .....	66
2.9.3	Walidacja konwergencji .....	66
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>67</b>
	████████████████████ .....	67
	████████████████████ .....	67
	████████████████████ .....	68
	████████████████████ .....	73
	████████████████████ .....	75
	████████████████████ .....	75
	████████████████████ .....	77
	████████████████████ .....	81
	████████████████████ .....	83
	████████████████████ .....	83
	████████████████████ .....	85
	████████████████████ .....	89
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>98</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności .....</b>		<b>99</b>
Metodyka przeglądu .....		99
Wyniki przeglądu .....		100
Omówienie włączonych badań .....		105
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>		<b>110</b>
Metodyka przeglądu .....		110
Wyniki przeglądu .....		111
Omówienie włączonych analiz .....		114
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów .....</b>		<b>116</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel .....</b>		<b>121</b>
<b>Aneks 5. Wyniki NMA opartej na krzywych parametrycznych .....</b>		<b>124</b>
NMA – model efektów statycznych .....		124
NMA – model efektów losowych z uwzględnieniem korekty charakterystyki wyjściowej pacjentów .....		128
<b>Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2018 roku .....</b>		<b>132</b>
<b>Aneks 7. Metodyka i wyniki badania ankietowego .....</b>		<b>134</b>
████████████████████ .....		134
████████████████████ .....		134
████████████████████ .....		134

<b>Spis rysunków</b> .....	136
<b>Spis tabel</b> .....	137
<b>Bibliografia</b> .....	140

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AICC</b>	skorygowane kryterium informacyjne Akaike
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna
<b>BIC</b>	Bayesowski kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DIC</b>	<i>Deviance Information Criterion</i>
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
<b>ERG</b>	<i>Evidence Review Group</i>
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IMDC</b>	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>MR</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MSKCC</b>	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PDD</b>	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PLN</b>	polski złoty
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )
<b>RSS</b>	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )

**VEGF**

czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

**WHO**

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o populację nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z 30.08.2019r.) Cabometyx® jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Cabometyx®:

- 20 mg × 30 tabletek;
- 40 mg × 30 tabletek;
- 60 mg × 30 tabletek.

## Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wyniki**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Podsumowanie**

[Redacted text block]

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o populację nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 30.08.2019), Cabometyx® jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Cabometyx®:

- 20 mg x 30 tabletek;
- 40 mg x 30 tabletek;
- 60 mg x 30 tabletek.

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla kabozantynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx]. W Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczeni są w ramach programu lekowego B.10. *Leczenie raka nerki* (ICD-10 C 64). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerki, w ramach programu lekowego B.10., dostępne są następujące substancje: sunitynib, pazopanib oraz temsirolimus, zatem powyższe wymienione substancje stanowią technologie opcjonalne dla kabozantynibu.

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.3 Populacja

Analizowano populację wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Masa ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła 89,7 kg (SE=1,5) – dane z poziomu pacjenta z badania CABOSUN (dane przekazane przez wnioskodawcę). Dane te posłużyły do obliczenia dawek (i kosztów) leków.

Wejściowy wiek pacjentów przyjęto na poziomie 62,8 lat (SE=0,2) – dane z poziomu pacjenta z badania CABOSUN (dane przekazane przez wnioskodawcę). Natomiast odsetek mężczyzn

przyjęto na poziomie 78,3% (SE=7,8%) [Choueiri 2017]. Wiek oraz odsetek mężczyzn wykorzystano w przypadku testowania jednej z opcji szacowania wartości użyteczności tj. użyteczności skorygowane o wiek pacjentów.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej 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). 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 [Groot 2018].

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, sunitynib, pazopanib oraz temsirolimus], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie), dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 62,8 lat), horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 20 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016.].

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, zgodny z horyzontem czasowym badania CABOSUN (dane z niniejszego badania wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa progresji oraz przeżycia pacjentów stosujących kabozantynib) – horyzont 3 lat (mediana czasu obserwacji w badaniu CABOSUN wynosiła 34,5 miesiący [Choueiri 2018]).

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

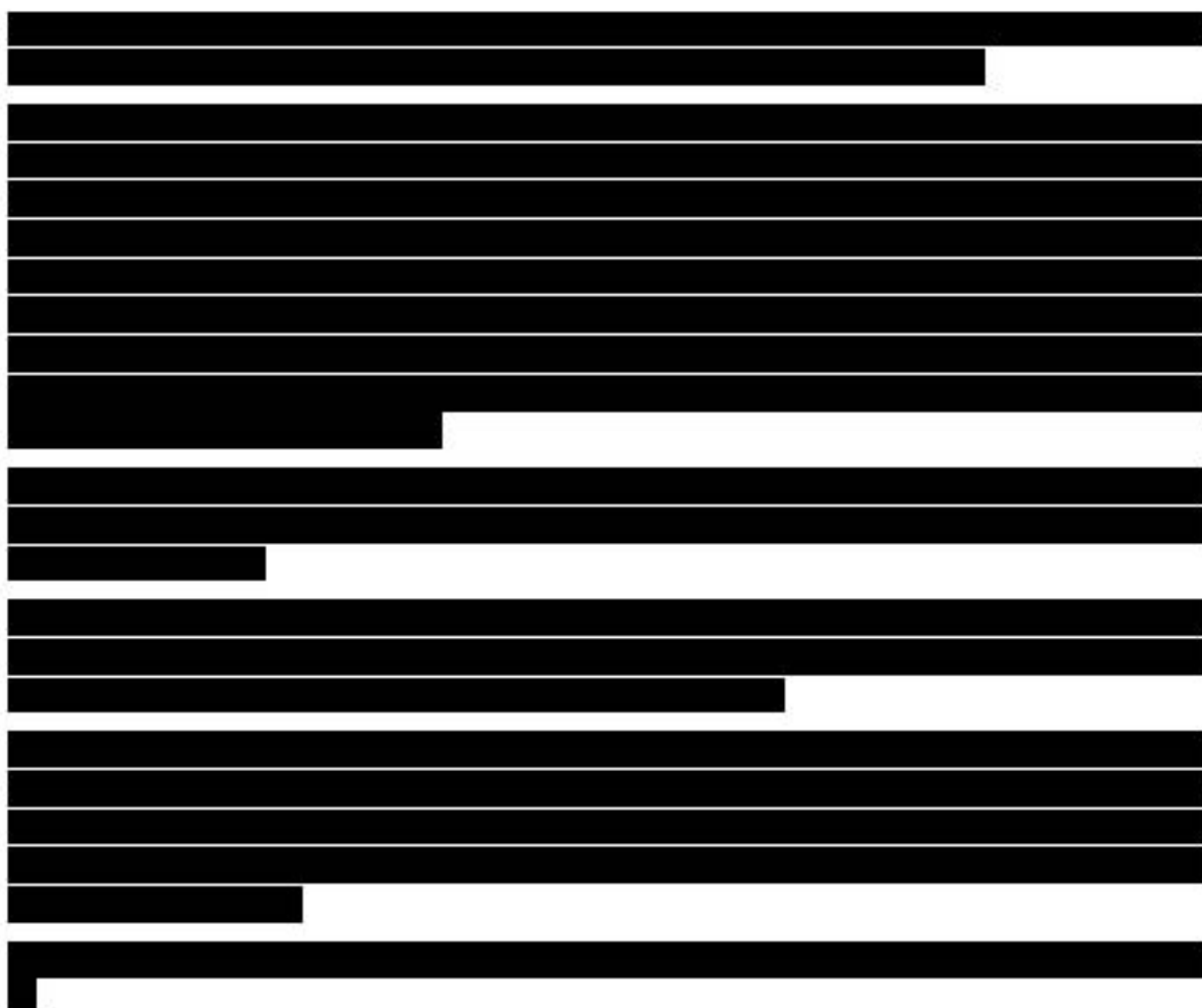
- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

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

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

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

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii



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

## 1.8 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (kabozantynibu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 139 953 PLN/QALY.

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

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest wydawanie leku w ramach katalogu B (program lekowy), kategoria odpłatności: bezpłatne, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę poziomu odpłatności czy podstawy limitu w grupie (w grupie limitowej 1175.0, Kabozantynib, refundowany jest tylko kabozantynib).

[REDACTED]

## 2 Metodyka analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

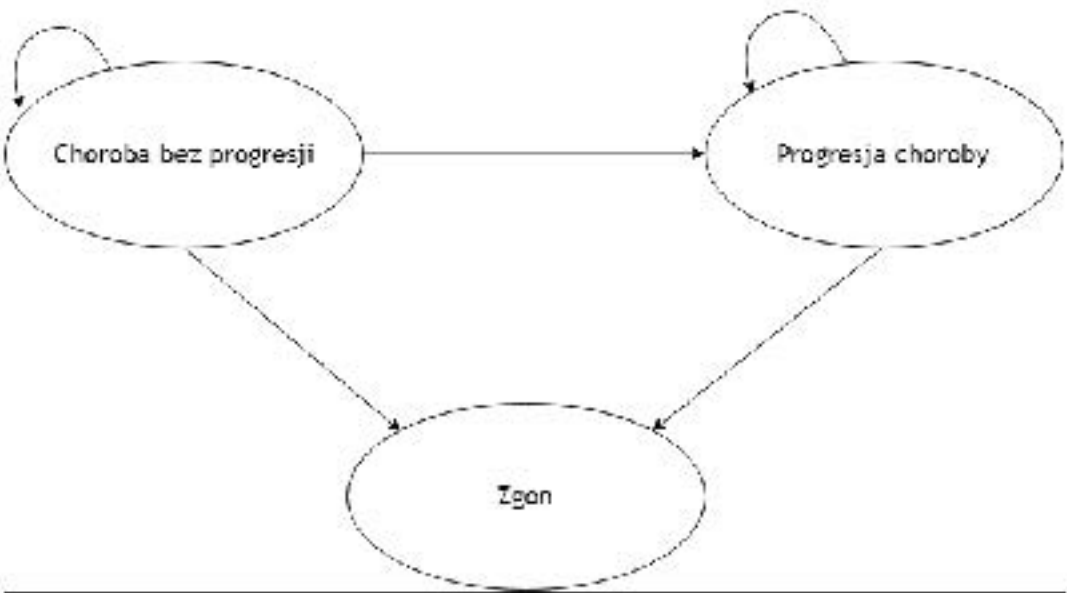
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


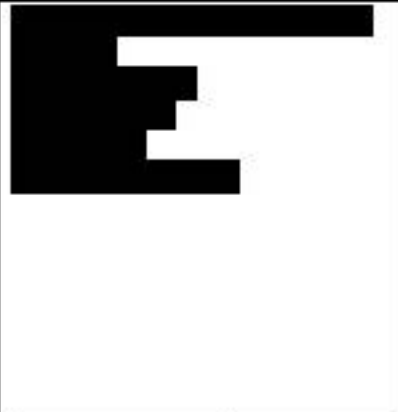
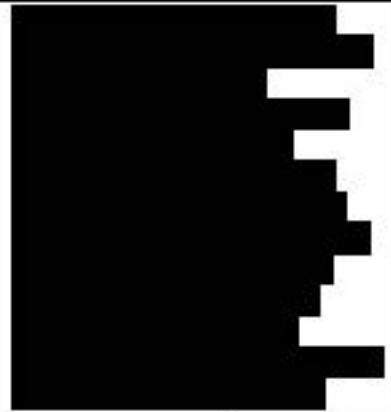



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

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


		
		











[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

[REDACTED]

---





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

---

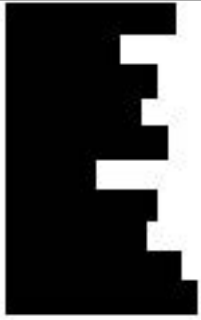


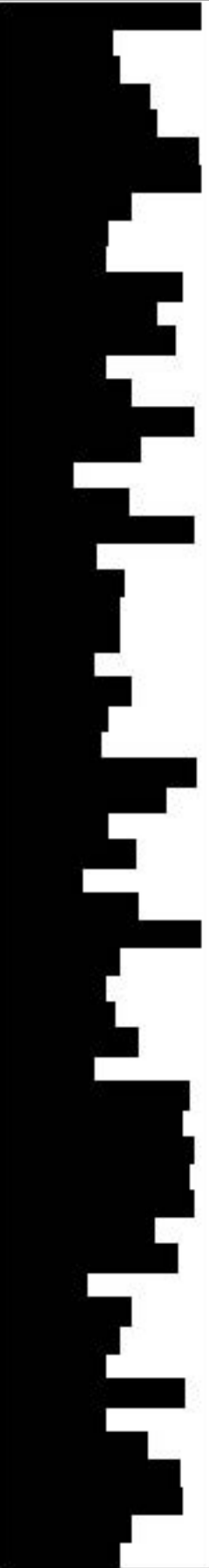
[Redacted]

---



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

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

				
--	---	---	--	--

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 2.9 Walidacja modelu

### 2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

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

Natomiast w przypadku przypisania sunitynibowi/pazopanibowi/temsirolimusowi skuteczności kabozantynibu, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionych technologii opcjonalnych parametrów krzywych Kaplana-Meiera oszacowanych dla kabozantynibu oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla kabozantynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY (tj. w przypadku porównania kabozantynibu z sunitynibem (dane pochodzące z badania CABOSUN) w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 1,69, natomiast w przypadku porównania kabozantynibu z pazopanibem i temsirolimusem uzyskano QALY na poziomie 1,77).

### **2.9.2 Walidacja zewnętrzna**

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano kabozantynib stosowany w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [AEK Cabometyx], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. W przypadku wyników badań długoterminowych zidentyfikowano badanie Ruiz-Morales, w którym porównywano długoterminowe wyniki sunitynibu względem pazopanibu, stosowanych w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego [Ruiz-Morales 2016]. W powyższym badaniu mediana OS dla sunitynibu wyniosła 22,3 miesiące natomiast dla pazopanibu 22,6 miesięcy (mediana czasu trwania badania – 40,4 miesiące). Przy czym wyniki uzyskane z badania Ruiz-Morales 2016 należy interpretować z ostrożnością, ponieważ w powyższym badaniu uwzględniono pacjentów z korzystnym rokowaniem, natomiast w badaniu CABOSUN korzystne rokowanie stanowiło kryterium wyłączenia z badania.

### **2.9.3 Walidacja konwergencji**

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której oceniano kabozantynib stosowany w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego [NICE 2018]. W miarę możliwości w analizowanym modelu uwzględniono zastrzeżenia ERG tj. błąd w zakresie szacowania QALY, przyjęcie skuteczności dla pazopanibu na poziomie skuteczności sunitynibu z badania CABOSUN (parametr testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości). Część zarzutów komisji ERG była nieistotna z punktu widzenia oceny w Polsce tj. odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje w II linii leczenia, cena kabozantynibu z RSS (PAS, porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii, ang. *Patient Access Schemes*).





[REDACTED]







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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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











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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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













[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 4 Ograniczenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 5 Dyskusja

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantinib) o populację nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 28.08.2019), Cabometyx® jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Cabometyx®:

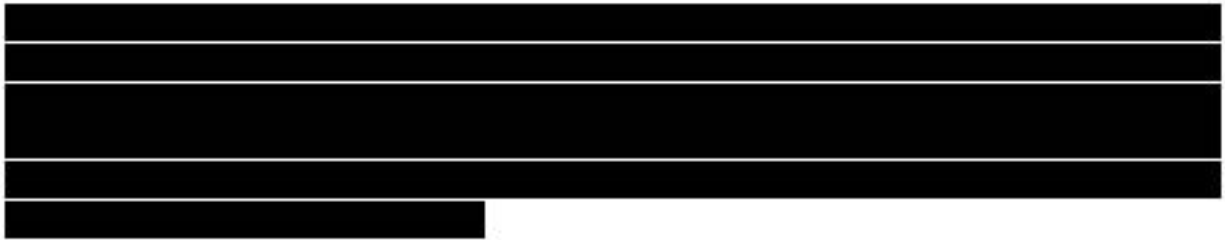
- 20 mg x 30 tabletek;
- 40 mg x 30 tabletek;
- 60 mg x 30 tabletek.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej, tj. populacji europejskiej, na etapie przeglądu abstraktów odrzucano prace, które dotyczyły populacji azjatyckiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu tj. choroby bez progresji, progresji choroby, dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 59.

**Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.09.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	29 782
#2	Renal Cell Carcinoma [Text Word]	39 431
#3	Carcinomas, Renal Cell [Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinomas [Text Word]	3 628
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell [Text Word]	3
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell [Text Word]	31 715
#7	Renal Cell Adenocarcinoma [Text Word]	106
#8	Renal Cell Adenocarcinomas [Text Word]	11
#9	Adenocarcinoma Of Kidney [Text Word]	16
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys [Text Word]	1
#11	Renal Cell Cancer [Text Word]	2 941
#12	Cancer, Renal Cell [Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell [Text Word]	36 468
#14	Renal Cell Cancers [Text Word]	198
#15	Adenocarcinoma, Renal [Text Word]	4
#16	Adenocarcinomas, Renal [Text Word]	37 602

<b>Identyfikator zapytania</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wynik</b>
#17	Renal Adenocarcinoma [Text Word]	1012
#18	Renal Adenocarcinomas [Text Word]	122
#19	Nephroid Carcinoma [Text Word]	3
#20	Carcinoma , Nephroid [Text Word]	0
#21	Carcinomas , Nephroid [Text Word]	5
#22	Nephroid Carcinomas [Text Word]	0
#23	Hypemephroma [Text Word]	1 258
#24	Hypemephromas [Text Word]	130
#25	Carcinoma , Hypemephroid [Text Word]	0
#26	Carcinomas , Hypemephroid [Text Word]	190
#27	Hypemephroid Carcinoma [Text Word]	71
#28	Hypemephroid Carcinomas [Text Word]	10
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	47 998
#30	untreated [Text Word]	159 014
#31	1st line [Text Word]	311
#32	not previously treated [Text Word]	14 521
#33	no prior therapy [Text Word]	3
#34	no prior treatment [Text Word]	94
#35	firstline [Text Word]	67 157
#36	no previous systemic treatment [Text Word]	2
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	237 226
#38	utilit* [Text Word]	178 499
#39	Euroqol [Text Word]	4 336
#40	EQ-5D [Text Word]	6 238
#41	quality of life [Text Word]	281 060
#42	quality adjusted life year [Text Word]	4 420
#43	QoL [Text Word]	31 902
#44	QALY* [Text Word]	8 751
#45	health related quality of life [Text Word]	36 798
#46	HRQoL [Text Word]	13 388
#47	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	458 698
#48	#29 AND #37 AND #47	122

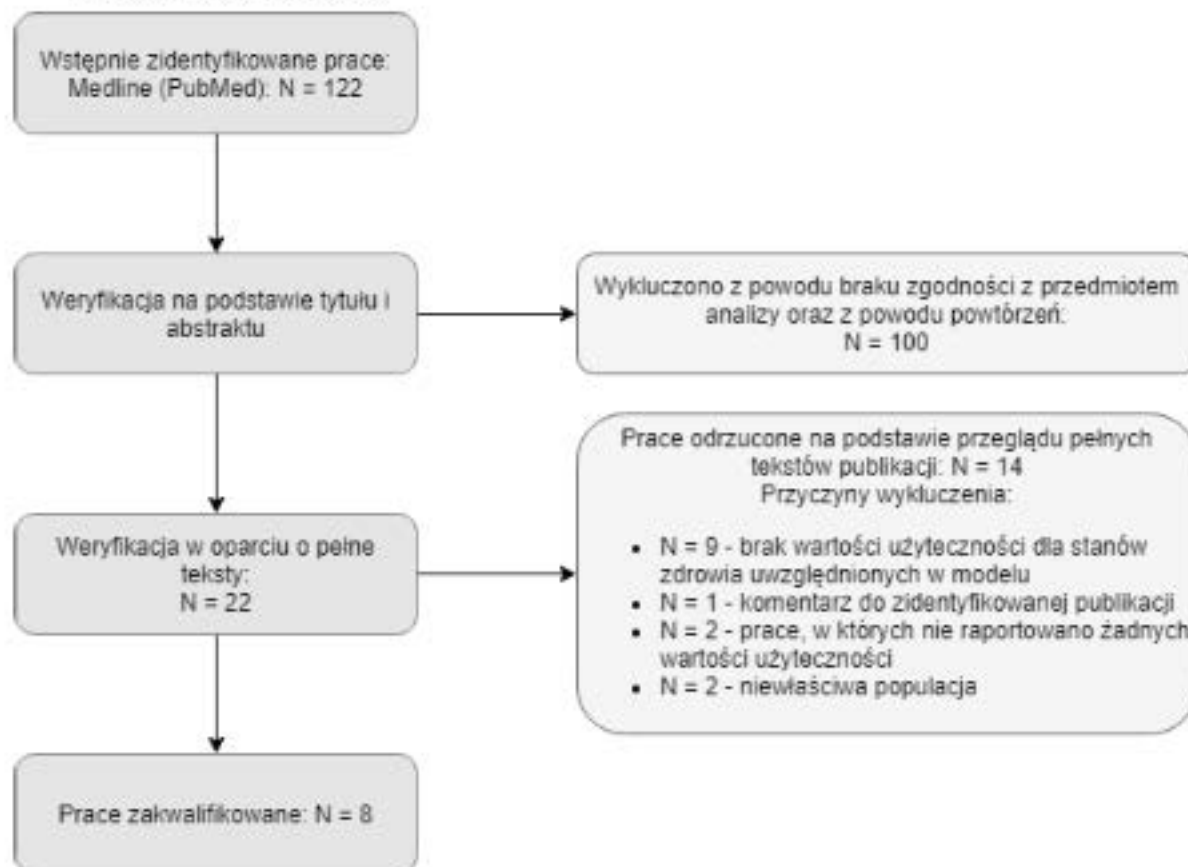
## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 122 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem

zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analizami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, 8 publikacji spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

**Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W Tab. 60 oraz Tab. 61 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

**Tab. 60. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Amdahl 2016	Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. <i>Curr Oncol</i> . 2016 Aug 23(4):e340-54.
Amdahl 2017	Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. <i>PLoS One</i> . 2017 Jun 21;12(6):e0175920.
Capri 2017	Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma from an Italian National Health Service Perspective. <i>Clin Ther</i> . 2017 Mar;39(3):567-580.e2.

Kod badania	Publikacja
Delea 2015	Delea TE, Amdahl J, Diaz J, Nakhaipour HR, Hackshaw MD. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2015 Jan 21(1):46-54, 54a-b.
Hoyle 2010	Hoyle M(1), Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Value Health.</i> 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.
Kilonzo 2013	Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2013 Jan;31(1):15-24.
Mihajlović 2013	Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Sabo A, Tomić Z, Postma MJ. Cost-effectiveness of everolimus for second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Serbia. <i>Clin Ther.</i> 2013 Dec;35(12):1909-22.
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 May 26(5):1091-6.

**Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Powód
Benedict 2011	Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>BJU Int.</i> 2011 Sep;108(5):665-72.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Benedict 2011 przyjęto takie same wartości użyteczności jak w Calvo 2011, które również zostało wykluczone z niniejszej analizy.
Benedict 2015	Benedict A, Ramaswamy K, Sandin R. Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib for Renal Cancer in the United States. <i>Manag Care Spec Pharm.</i> 2015 Sep 21(9):834-40.	Komentarz do pracy Delea 2015 (praca zidentyfikowana w przeglądzie).
Calvo 2011	Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Lamiba JL, López-Brea M, Castellano D, Martí B, Díaz Cerezo S. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Dec;13(12):869-77.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Calvo 2011 raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych/nieleczonych sunitynibem, interferonem, sorafenibem i bevacizumabem.

Kod badania	Publikacja	Powód
Castellano 2009	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-La Miba 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.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu raportowano wyjściowe wartości użyteczności dla pacjentów stosujących sunitynib/interferon- $\alpha$ .
Cella 2008	Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon- $\alpha$ : results from a phase III randomized trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Aug 1;26(22):3763-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu raportowano wyjściowe oraz końcowe wartości użyteczności dla pacjentów stosujących sunitynib oraz interferon.
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. <i>Br J Cancer.</i> 2010 Feb 16;102(4):658-64.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
Chabot 2010	Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>Value Health.</i> 2010 Sep-Oct;13(6):837-45.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Chabot 2010 przyjęto wartości użyteczności raportowane w submisji Pfizer złożonej do NICE w 2009 roku, w której podano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych/nieleczonych sunitynibem, interferonem, BSC.
De Groot 2017	De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, Sleijfer S, Kiemeneij LAJM, Oosterwijk E, Uyl-de Groot CA. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first- and second-line treatments. <i>PLoS One.</i> 2017 May 22;12(5):e0177364.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.



Kod badania	Publikacja	Powód
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Kamer C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2018 Jan;22(6):1-278.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji Edward 2018 omówiono wartości użyteczności przypisane dla pacjentów leczonych w II linii, natomiast niniejsza analiza dotyczy I linii leczenia raka nerkowo-komórkowego.
Lambea 2012	Lambea J, Hinojo C, Lainez N, Lázaro M, León L, Rodríguez A, Soto de Prado D, Esteban E. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 2012 Sep;31 Suppl 1:S33-9.	W publikacji nie raportowano wartości użyteczności.
Norum 2010	Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. <i>J Chemothe r.</i> 2010 Apr;22(2):75-82.	W publikacji nie raportowano żadnych wartości użyteczności, omówiono jedynie zidentyfikowane analizy ekonomiczne. Wszystkie analizy ekonomiczne, w których autorzy mogli raportować wartości użyteczności, zidentyfikowane w Norum 2010, zidentyfikowano również w ramach niniejszego przeglądu (z wyjątkiem analiz opublikowanych w formie abstraktu).
Purmonen 2008	Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. <i>Clin Ther.</i> 2008 Feb;30(2):382-92.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności opracowano na podstawie badania, w którym oceniano sunitynib stosowany w II linii leczenia raka nerki (sunitynib stosowany po niesukcesie cytokin). Niniejsza analiza dotyczy pacjentów stosujących I linię leczenia.

Kod badania	Publikacja	Powód
Remák 2008	Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Aug 20;26(24):3995-4000.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności opracowano na podstawie badania, w którym oceniano sunitynib stosowany w II linii leczenia raka nerk. Niniejsza analiza dotyczy pacjentów stosujących I linię leczenia.
Yang 2010	Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. <i>Br J Cancer</i> . 2010 May 11;102(10):1456-60.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Yang 2010 raportowano wyjściowe wartości użyteczności.

## Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy Pub-Med zidentyfikowano 8 badań, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Większość zidentyfikowanych publikacji stanowiły analizy ekonomiczne, w których autorzy samodzielnie oszacowali wartości użyteczności, bądź kosztystali z istniejących wartości użyteczności zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury. Większość zidentyfikowanych wartości użyteczności dotyczyła konkretnych substancji, natomiast w modelu wartości użyteczności przypisano dla stanów zdrowia i były one takie same niezależnie od stosowanej terapii.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie pierwotne, w którym autorzy oszacowali wartości użyteczności za pomocą bezpośredniej metody pomiaru użyteczności tj. metody handlowania czasem – badanie Swinburn 2010. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], w przypadku wartości użyteczności preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności uzyskane metodami bezpośrednimi można rozważyć w sytuacji, gdy nie zidentyfikuje się żadnych wartości użyteczności oszacowanych przy wykorzystaniu pośrednich metod.

W Tab. 62 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

**Tab. 62. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych.**

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Amdahl 2016	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie. Autorzy samodzielnie oszacowali wartości użyteczności dla stanu: choroba bez progresji. Średnie wartości użyteczności dla stanu choroby bez progresji oszacowano przez połączenie danych na temat częstości występowania i czasu trwania AE w badaniu COMPARE [Motzer 2013] z równaniem regresji reprezentującym zależność AE od wartości użyteczności. Równanie regresji oszacowano na podstawie danych z badania VEG105192 [Steinberg 2010]. Zastosowano uogólniony model regresji liniowej.</p> <p>W równaniu regresji jako zmienną zależną wykorzystano wartości użyteczności EQ-5D oraz wyjściową charakterystykę pacjentów.</p> <p>W przypadku stanu: progresja choroby, wartość użyteczności przyjęto na podstawie danych raportowanych w Chabot 2010 – użyteczności oszacowane na podstawie EQ-5D (badanie wykluczone z niniejszej analizy, z powodu braku wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu).</p> <p>W zakresie progresji choroby przyjęto wartość użyteczności raportowaną dla pacjentów stosujących BSC.</p>	<p>Choroba bez progresji (pazopanib): 0,7089 (SE=0,0193)</p> <p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,6832 (SE=0,0236)</p> <p>Progresja choroby (BSC): 0,5509</p> <p>Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3/4 stopnia (zdarzenia niepożądane obserwowane częściej w grupie sunitynibu): -0,2044 (SE=0,0682)</p> <p>Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3/4 stopnia (inne zdarzenia): -0,1101 (SE=0,0448)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	<p>Przy opisie modelu podano informacje, że w zakresie dekrementu użyteczności z powodu wystąpienia AE w modelu wykorzystano wartości raportowane w badaniu Swinburn 2010 oraz wartości raportowane w przeglądzie dotyczącym wartości użyteczności związanych z AE występującymi podczas chemioterapii – Shabaruddin 2013. W publikacji nie podano konkretnie jakie wartości wykorzystano z powyżej wymienionych źródeł. W publikacji Amdahl 2016 zaznaczono jedynie, że w przypadku AE dla których nie zidentyfikowano wartości dekrementu użyteczności, przyjęto ogólne wartości spadku użyteczności opracowane na podstawie wyników badania COMPARZ (EQ-5D).</p>	
Amdahl 2017	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. W Amdahl 2017 wartości użyteczności dla stanu: choroza bez progresji oszacowano tak samo jak w przypadku Amdahl 2016, przy czym w publikacji nie podano ich ostatecznych wartości, a jedynie w tekście podkreślono, że były one inne niż w Amdahl 2016. W zakresie wartości użyteczności dla stanu: progresja choroby, również przyjęto dane z Chabot 2010.</p>	Progresja choroby (BSC): 0,5509
Capri 2017	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego we Włoszech. Wartości użyteczności takie same jak w Amdahl 2016.</p>	<p>Choroza bez progresji (pazopanib): 0,7089 (SE=0,0193)  Choroza bez progresji (sunitynib): 0,6832 (SE=0,0236)  Progresja choroby (BSC): 0,5509</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Dalea 2015	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania PIECES (kwestionariusz EQ-5D). W modelu omawianym w Dalea 2015 wykorzystano również wartość użyteczności dla stanu: progresja choroby, jednak nie podano jej w publikacji.</p> <p>W komentarzu do publikacji Dalea 2015 [Benedict 2015] – publikacja wykluczona z niniejszego przeglądu, autorzy podważali wiarygodność wartości użyteczności wykorzystanych w Dalea 2015.</p>	<p>Choroba bez progresji (pazopanib): 0,7487 (SE=0,027)</p> <p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,6918 (SE=0,030)</p>
Hoyle 2010	<p>Analiza ekonomiczna porównująca temsirolimus z interferonem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. W Hoyle 2008 przyjęto wartości użyteczności raportowane w Wyeth 2008, EQ-5D (submisja złożona do NICE). Wartości użyteczności dotyczą jedynie pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka.</p>	<p>Choroba bez progresji (temsirolimus): 0,60</p> <p>Progresja choroby (temsirolimus): 0,45</p>
Kilonzo 2013	<p>W publikacji Kilonzo 2013 nie raportowano żadnych wartości użyteczności. Publikacja dotyczyła oceny pazopanibu stosowanego w I linii leczenia raka nerki – ocena wykonana przez NICE. W celu sprawdzenia wartości użyteczności wykorzystanych w modelu złożonym do NICE odwołano się do głównego źródła tj. dokumentów raportowanych na stronie NICE.</p> <p>W przypadku choroby bez progresji, wartość użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania VEG105192 [Stenberg 2010], wyniki uzyskane z kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p>Choroba bez progresji: 0,70 (SE=0,01)</p> <p>Progresja choroby: 0,59 (brak parametrów zmienności)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	<p>W przypadku progresji choroby na podstawie informacji przedstawionych w Remak 2008 (praca wykluczona z przeglądu, ze względu na fakt, że raportowano w niej wartości użyteczności dla pacjentów stosujących II linię leczenia raka nerki) i Parasuraman 2008 – abstrakt przyjęto, że w przypadku wystąpienia progresji następuje 15% redukcja wartości użyteczności.</p>	
<p>Mihajlović 2013</p>	<p>Analiza ekonomiczna dotycząca temsirolimusu stosowanego w II linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Serbii. W publikacji nie podano żadnych wartości użyteczności, podano jedynie odniesienie do pracy Thompson 2010, na podstawie której opracowano wartości użyteczności uwzględnione w modelu. W publikacji Thompson 2010 raportowano m.in. wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w IIIi.</p>	<p>Pacjenci z grupy pośredniego /korzystnego ryzyka (wartości użyteczności raportowano w submisji firmy Pfizer złożonej do NICE, EQ-5D, [NICE 2008]):</p> <p>Choroba wolna od progresji (sunitynib, IFN, bevacyzumab + interferon): 0,78 (SE=0,01)</p> <p>Progresja choroby (sunitynib, IFN, bevacyzumab + interferon): 0,70 (SE=0,02)</p> <p>Pacjenci z grupy niekorzystnego ryzyka (wartości użyteczności raportowano w submisji złożonej do NICE, EQ-5D, [Wyeth 2008]):</p> <p>Choroba wolna od progresji (temsirolimus): 0,60 (SE=0,06)</p> <p>Progresja choroby (temsirolimus): 0,45 (SE=0,04)</p>
<p>Swinburn 2010</p>	<p>Wartości użyteczności opracowane za pomocą bezpośrednio metody pomiaru użyteczności: metody handlowania czasem.</p> <p>Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów.</p>	<p>Choroba bez progresji: 0,795 (95%CI: 0,761; 0,830)</p> <p>Progresja choroby: 0,355 (95%CI: 0,299; 0,412)</p> <p>Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem AE:</p> <p>Anemia: -0,12</p> <p>Erytrocyte stęża dębno wo-podeszwo wa: -0,33</p> <p>Biegunka: -0,26</p> <p>Zmęczenie: -0,20</p> <p>Nadciśnienie: -0,15</p> <p>Zapalenie śluzówki: -0,27</p> <p>Nudności: -0,26</p>

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kabozantynibu w populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali IMDC International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium lub MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania kabozantynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. sunitynibu, pazopanibu bądź temsirolimusu i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 63 i Tab. 64.

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 06.09.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	230
#2	cabozantinib [Text Word]	554
#3	Cometriq [Text Word]	9

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	XL*184 [Text Word]	23
#5	XL184 cpd [Text Word]	0
#6	BMS*907351 [Text Word]	4
#7	BMS907351 [Text Word]	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	566
#9	Economics [MeSH Terms]	564 981
#10	Economic* [Text Word]	614 395
#11	cost [Text Word]	453 797
#12	#9 OR #10 OR #11	1 072 359
#13	#8 AND #12	9

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 06.09.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib	190
#2	Cometriq	2
#3	XL*184	37
#4	XL184 cpd	0
#5	BMS*907351	1
#6	BMS907351	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	191
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 336
#9	Economic*	24 638
#10	cost	44 343
#11	#8 OR #9 OR #10	54 781
#12	#7 AND #11	3

## Wyniki przeglądu

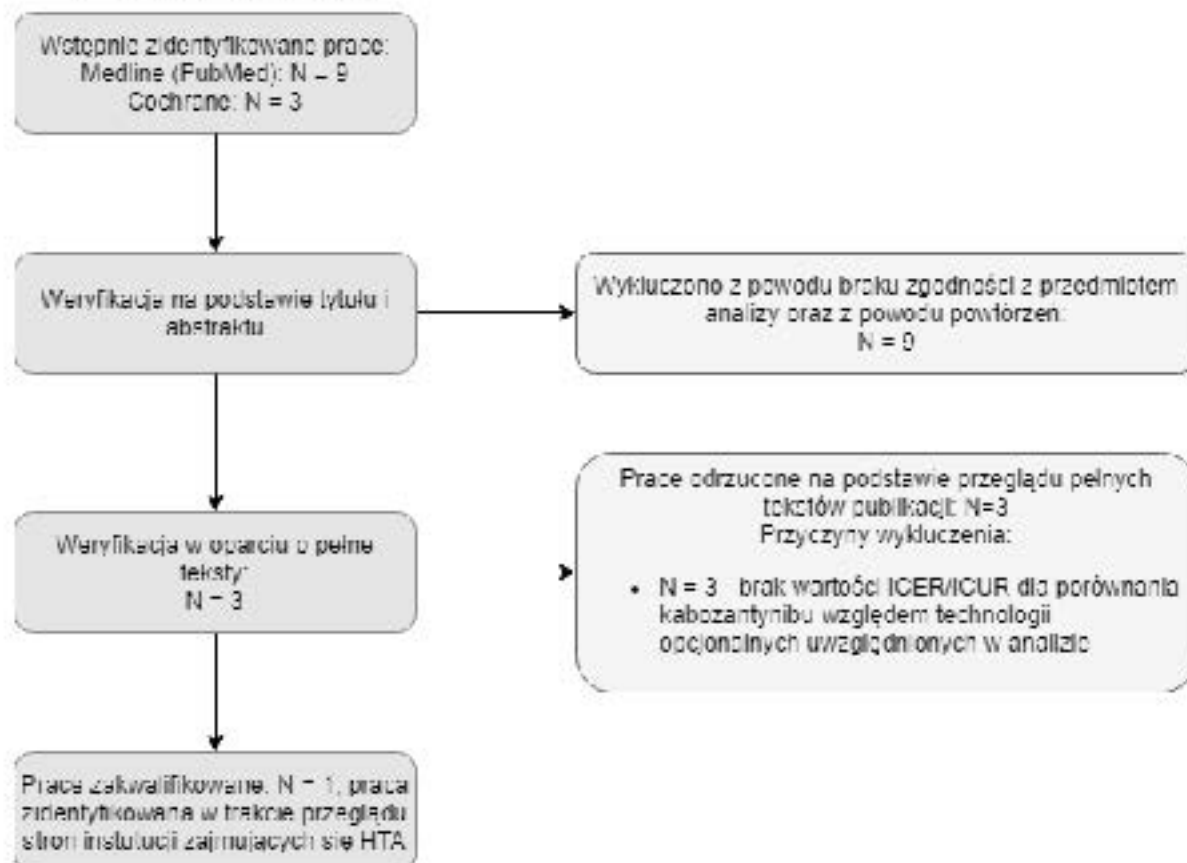
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 13 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. 3 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych opracowań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym, w celu identyfikacji analiz ekonomicznych, w których oceniano kabozantynib stosowany w I linii leczenia raka nerki, przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Na stronie agencji NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) zidentyfikowano raport, w którym oceniano model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy.



Nie było niezgodności między analitykami dokonującym i selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 20.

**Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W Tab. 65 zestawiono prace włączone, natomiast w Tab. 66 zestawiono prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

**Tab. 65. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10231/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10231/documents</a> , dostęp online: 2018.09.13.

**Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Kamer C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. <i>Send to Health Technol Assess.</i> 2018 Jan 22(6):1-278.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. sunitynibu, pazopanibu bądź temsirolimusu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantynibem względem ewerolimusu, aksytynibu, nivolumabu bądź BSC.
Meng 2018	Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinnet J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018 Apr 23;10:243-250.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. sunitynibu, pazopanibu bądź temsirolimusu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantynibem względem ewerolimusu, aksytynibu bądź nivolumabu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Swallow 2018	Swallow E, Messali A, Ghate S, McDonald E, Duchesneau E, Perez JR. The Additional Costs per Month of Progression-Free Survival and Overall Survival: An Economic Model Comparing Everolimus with Cabozantinib, Nivolumab, and Axitinib for Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Send to J Manag Care Spec Pharm.</i> 2018 Apr;24(4):335-343.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. sunitynibu, pazopanibu bądź temsirolimusu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantynibem względem ewerolimusu, aksytynibu bądź niwolumabu. W powyżej analizie nie szacowano wartości ICUR/ICER, a jedynie koszty miesięczne przeżycia oraz koszty miesięczne przeżycia wolnego od progresji.

## Omówienie włączonych analiz

W toku przeszukiwania bazy PubMed, nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. W ramach dodatkowego przeszukiwania (wyszukiwanie przeprowadzone na stronach instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych), zidentyfikowano jedną analizę, w której autorzy oceniali model, stanowiący również przedmiot niniejszej oceny. Analizę zidentyfikowano na stronie brytyjskiej agencji tj. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*). W ramach analizy zidentyfikowanej na stronie NICE, autorzy wykonali porównanie kabozantynibu względem sunitynibu oraz pazopanibu, stosowanych w I linii leczenia raka nerki. Leczenie kabozantynibem było droższe od leczenia sunitynibem lub pazopanibem, ale wiązało się z przyrostem QALY. Szczegółowe wyniki zidentyfikowanej analizy przedstawiono w Tab. 67.

**Tab. 67. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	NICE 2018
Wskazanie	Wcześniej nieleczeni dojrzały pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowo-komórkowym z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali MSKCC
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	kabozantynib vs sunitynib kabozantynib vs pazopanib
Perspektywa	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii

Parametr	NICE 2018
Źródło danych klinicznych	Badanie CABOSUN o raz wyniki metaanalizy sieciowej
Stany wyróżnione w modelu	Choroba wolna od progresji, progresja choroby i zgon
Źródło wartości użyteczności	W badaniu CABOSUN nie zastosowano kwestionariusza EQ-5D, ani innej metody umożliwiającej oszacowanie wartości użyteczności pacjentów biorących udział w badaniu. W zakresie wartości użyteczności dla stanu: choroba bez progresji o raz progresja choroby, przyjęto wartości użyteczności opracowane na podstawie wyników badania TIVO-1 [Motzer 2013a] – dane raportowane w submisji złożonej do NICE, dotyczącej oceny tiwozanibu stosowanego w I linii leczenia raka [NICE 2017]. W zakresie dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem AE, przyjęto dane raportowane w badaniu dla pazopanibu (badanie COMPARZ) – dane przedstawione w publikacji Amdahl 2016.
Horyzont obserwacji	Dożywotni, 20 lat
Długość cyklu	1 tydzień
Wyniki (ICUR/ICER)	Wyniki, po uwzględnieniu uwag komisji ERG kabozantinib vs sunitynib: Różnica kosztów: 9 072 Różnica QALY: 0,342 ICER: 26 550 kabozantinib vs pazopanib: Różnica kosztów: 8 362 Różnica QALY: 0,339 ICER: 24 635

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); MSKCC – *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

### Aneks 3. Zestawienie parametrów

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]																											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]																											
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																								



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



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

[REDACTED]

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

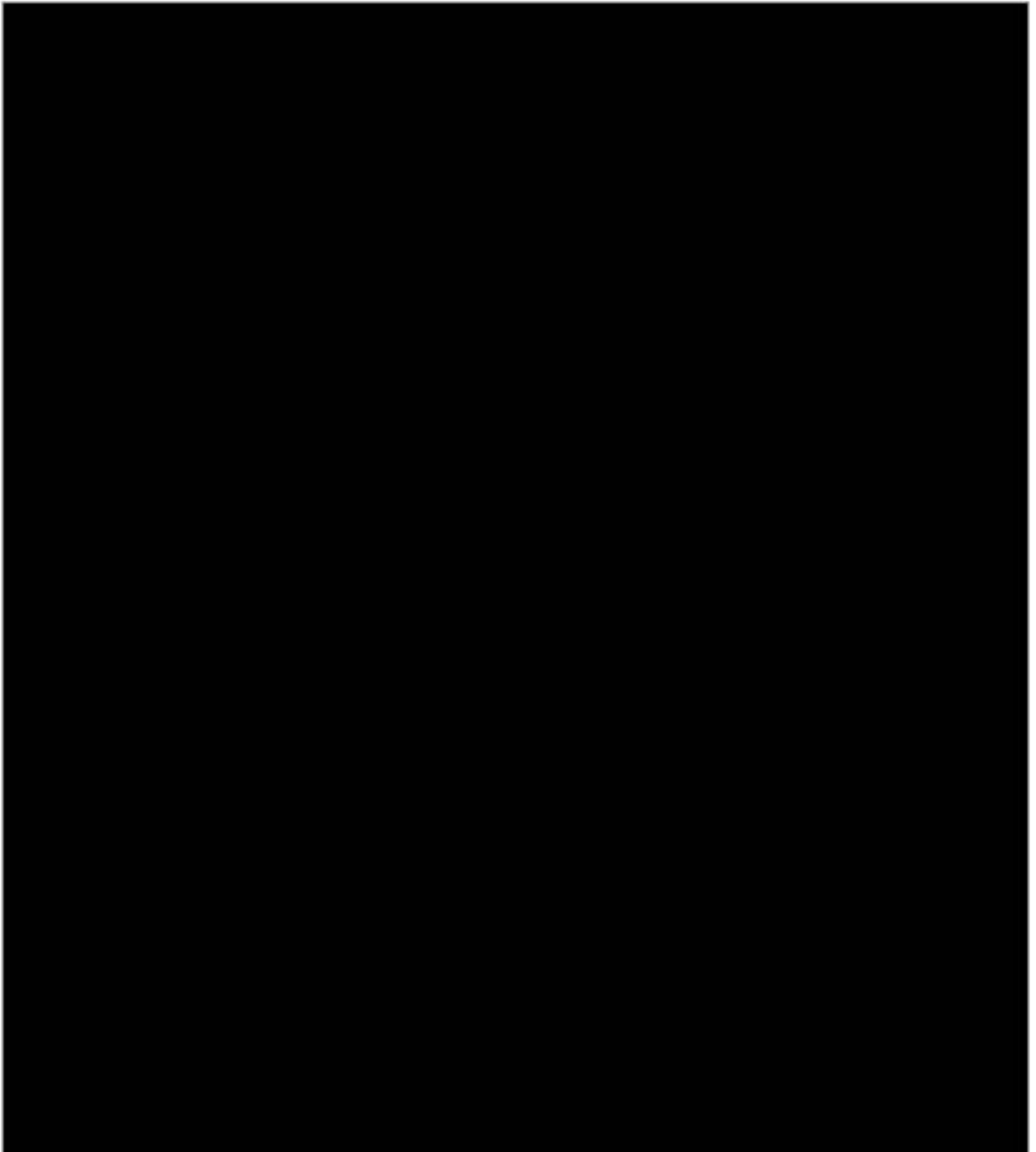




## **Aneks 5. Wyniki NMA opartej na krzywych parametrycznych**

### **NMA – model efektów stałych**

OS – przeżycie całkowite



**PFS – przeżycie wolne od progresji**

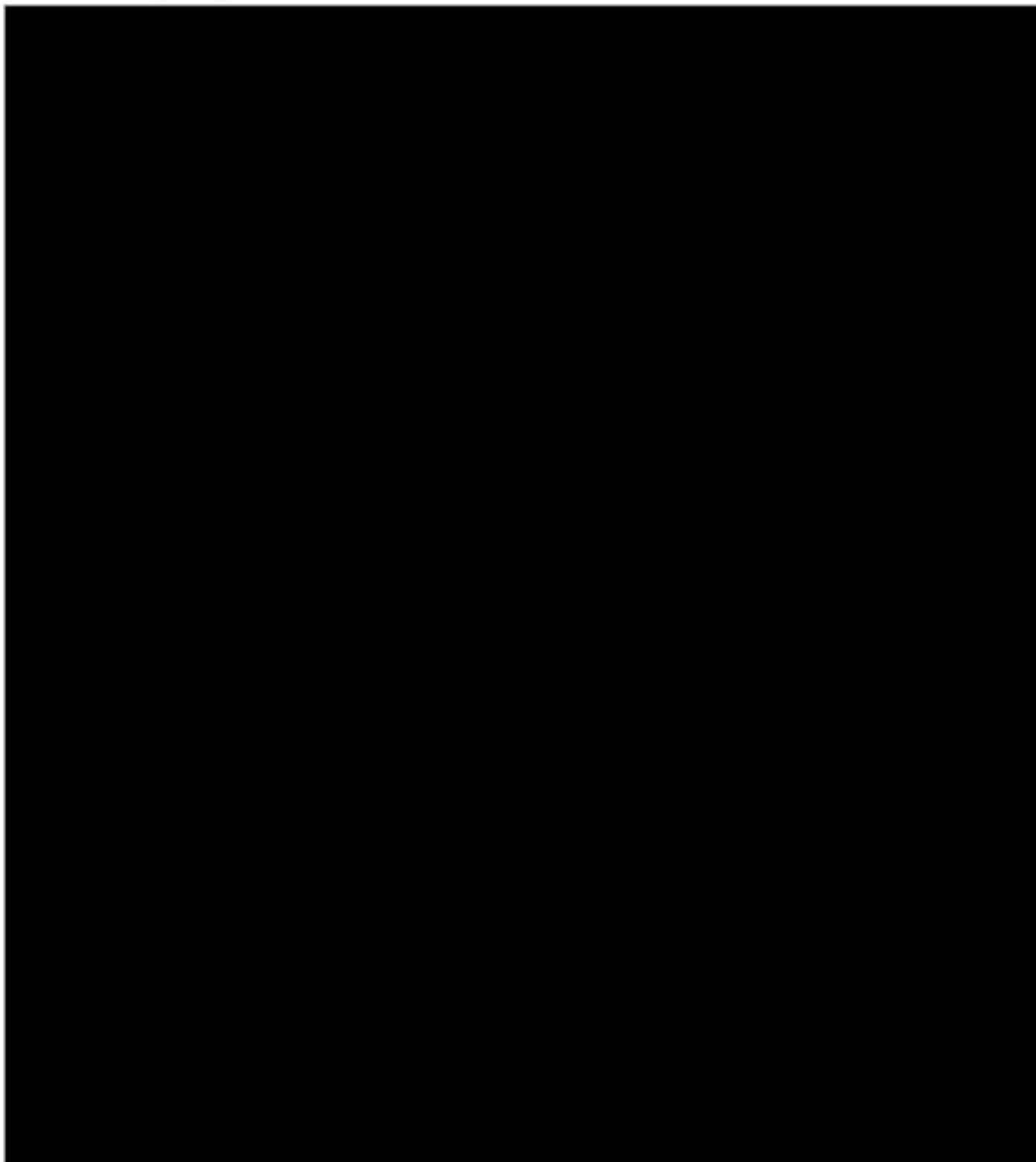






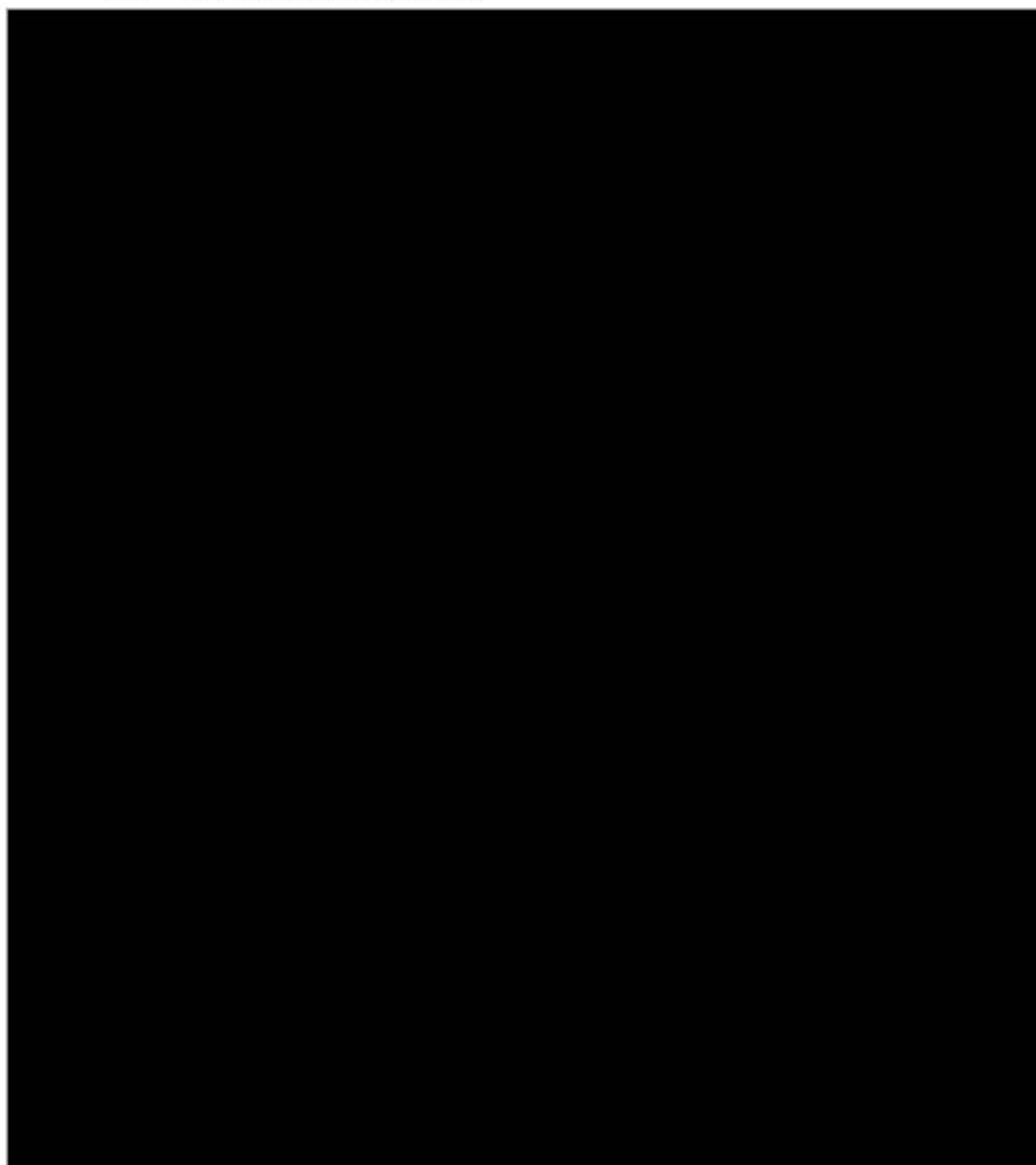
## **NMA – model efektów losowych z uwzględnieniem korekty charakterystyki wyjściowej pacjentów**

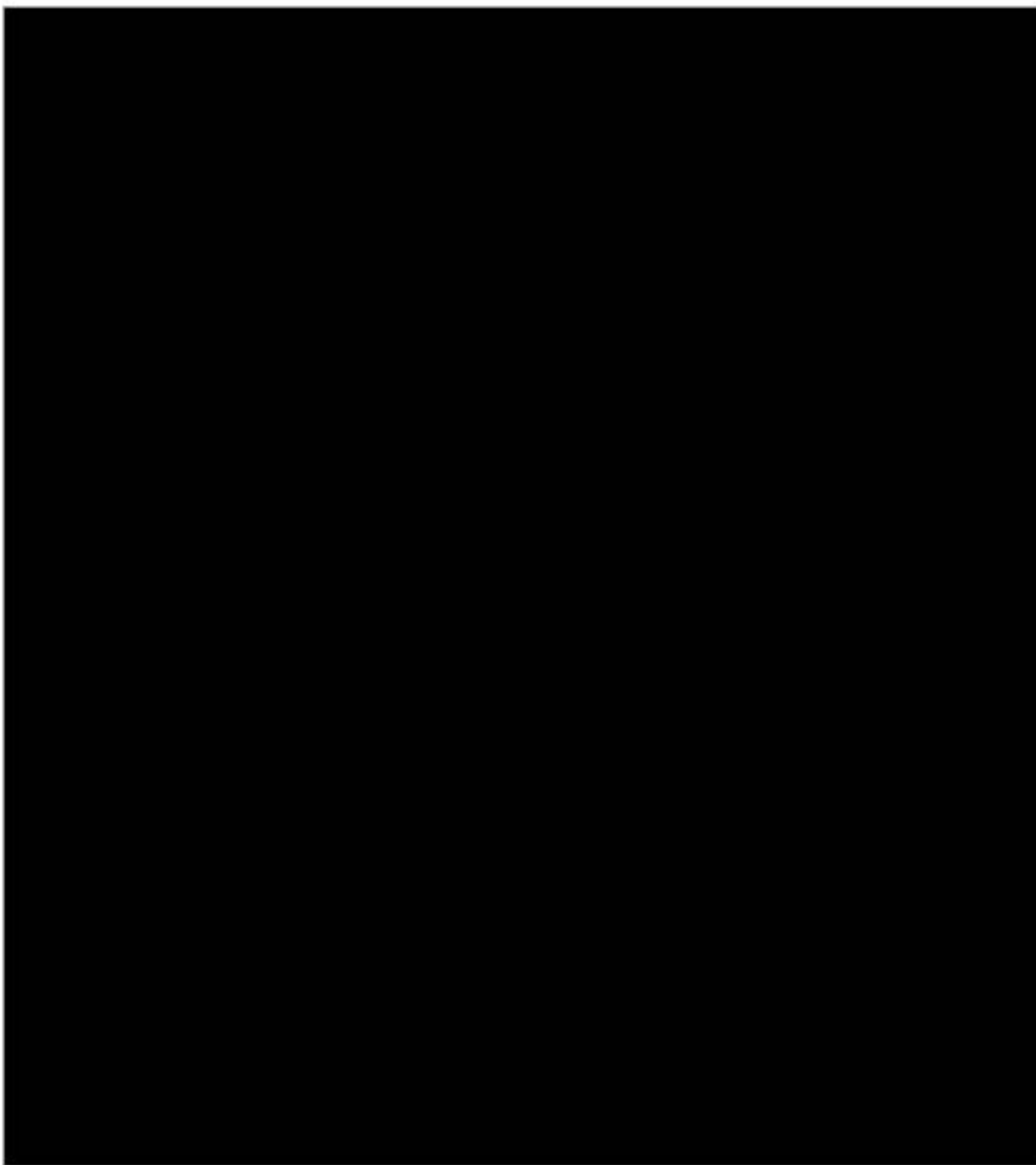
OS – przeżycie całkowite





**PFS – przeżycie wolne od progresji**





## Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2018 roku

Tab. 69. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28
Kujawsko-Pomorski	NZCZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	UBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	50,78
Lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCINA PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	52,00
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BEŁCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	51,75
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIĘ	52,00
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
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	49,70
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	45,00
Mediana		55,74

**Tab. 70. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02).**

<b>Oddział Wojewódzki NFZ</b>	<b>Nazwa świadczeniodawcy</b>	<b>Średnia cena produktu</b>
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28
Kujawsko-Pomorski	NZCZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	POWIATOWE CENTRUM ZDROWIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	56,19
Lubuski	HOSPICJUM IM. LADY RYDER OF WARSAW	49,00
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	56,19
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	47,30
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIC	52,00
Podlaski	HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
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	52,00
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,00
Mediana		56,19

## Aneks 7. Metodyka i wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---



## Spis rysunków

[REDACTED]	14
[REDACTED]	19
[REDACTED]	19
[REDACTED]	22
[REDACTED]	22
[REDACTED]	24
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	81
[REDACTED]	82
[REDACTED]	82
[REDACTED]	83
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	90
[REDACTED]	91
Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	101
Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	112
[REDACTED]	135

## Spis tabel

[REDACTED]	12
[REDACTED]	15
[REDACTED]	17
[REDACTED]	20
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	23
[REDACTED]	23
[REDACTED]	23
[REDACTED]	25
[REDACTED]	25
[REDACTED]	25
[REDACTED]	26
[REDACTED]	27
[REDACTED]	28
[REDACTED]	29
[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41

[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	52
[REDACTED]	54
[REDACTED]	57
[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	65
[REDACTED]	67
[REDACTED]	70
[REDACTED]	71
[REDACTED]	75
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	83

.....	86
.....	87
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.09.2018. ....	99
Tab. 60. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności. ....	101
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności. ....	102
Tab. 62. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych. ....	106
Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 06.09.2018. ....	110
Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 06.09.2018. ...	111
Tab. 65. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	112
Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych. ....	113
Tab. 67. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych. ....	114
.....	116
Tab. 69. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02). ...	132
Tab. 70. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02). ....	133
.....	134

## Bibliografia

- ABC Cabometyx** Kabozantynib (Cabometyx<sup>®</sup>) stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Cabometyx** Kabozantynib (Cabometyx<sup>®</sup>) stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2018.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18.
- AWA kabozantynib 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa. 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc>, dostęp online: 2018.08.28.
- AWA niwolumab 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa. 2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, dostęp online: 2018.08.28.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Kearn B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- Choueiri 2017** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597.
- Choueiri 2018** Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. 2018 May;94:115-125.
- ChPL Afinitor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_information/human/001038/WC500022814.pdf), dostęp online: 2018.09.03.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_information/human/004163/WC500214071.pdf), dostęp online: 2018.09.03.
- ChPL Ciphin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin<sup>®</sup>, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-9534-2016040600000-1437\_N-20160607045903.pdf, dostęp online: 2018.09.04.
- ChPL Inlyta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-)

\_Product\_Information/human/002406/WC500132188.pdf, dostęp online: 2018.09.03.

**ChPL Methadone Hydrochloride Molteni** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni<sup>®</sup>, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-20180-20160509000000-1537\_A-20160607053829.pdf, dostęp online: 2018.09.05.

**ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf), dostęp online: 2018.09.03.

**ChPL Roferon-A** Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A<sup>®</sup>, [https://www.roche.pl/content/dam/roche\\_poland\\_rwd/pl\\_PL/documents/SMPC/roferon\\_9.pdf](https://www.roche.pl/content/dam/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SMPC/roferon_9.pdf), dostęp online: 2018.09.14.

**ChPL Sutent** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf), dostęp online: 2018.09.03.

**ChPL Torisel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000799/WC500039912.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf), dostęp online: 2018.09.03.

**ChPL Votrient** Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient<sup>®</sup>, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001141/WC500094272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf), dostęp online: 2018.09.03.

**CTCAE 2017** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50), dostęp online: 2018.09.05.

**DGL** [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl\\_7392.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7392.html)

**Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.

**Groot 2018** de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeney LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018 Jan 27(1):115-124.

**Hudes 2007** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawski E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash D, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.

**Latimer 2013** Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.

**Mercadante 2017** Mercadante S. The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin.* 2017 Nov;33(11):1965-1969.

**Miguel 2014** Miguel L. S, Luz R. Economic evaluation of axitinib for second line treatment in adult patients with advanced renal cell carcinoma -the portuguese case. *Value Health* 17, A639-A640 (2014).

**Motzer 2010** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study

	Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. <i>Cancer</i> . 2010 Sep 15 ;116(18):4256 - 65.
<b>Motzer 2013</b>	Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Stemberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Aug 22 ;369(8):722-31.
<b>Motzer 2013a</b>	Motzer, R.J. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> 31, 3791-3799, 2013.
<b>Négrier 2011</b>	Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Lagueyre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2011 Jul ;12(7):673-80.
<b>NICE 2008</b>	Pfizer. Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma. 2008 Jan 16.
<b>NICE 2009</b>	National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [TA169]. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence (2009). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta169">https://www.nice.org.uk/guidance/ta169</a> , dostęp online: 2018.09.13.
<b>NICE 2011</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal (STA). Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA215]. National Institute for Health and Care Excellence (2011). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta215">https://www.nice.org.uk/guidance/ta215</a> , dostęp online: 2018.09.13.
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [GID-TA10123]. Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591]. National Institute for Health and Care Excellence (2017). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta512/history">https://www.nice.org.uk/guidance/ta512/history</a> , dostęp online: 2018.09.13.
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10231/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10231/documents</a> , dostęp online: 2018.09.13.
<b>NICE aksytynib</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Technology appraisal guidance, 2015. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta333">https://www.nice.org.uk/guidance/ta333</a> , dostęp online: 2018.09.03.
<b>NICE niwolumab</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance, 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta417">https://www.nice.org.uk/guidance/ta417</a> , dostęp online: 2018.09.03.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
<b>Oorschot 2011</b>	Oorschot B, Schulze W, Beckmann B, Feyer P. Radioterapia paliatywna - nowe poglądy. <i>Semin Oncol</i> 2011, 38: 443-449.
<b>Ouwens 2010</b>	Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. <i>Res Synth Methods</i> 2010 ;1(3-4):258-71.

<b>Parasuraman 2008</b>	Parasuraman S, Hudes G, Lewy D, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 25 (18S): 5049.
<b>Raport CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report CABOMETYX. 2016. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf</a> , dostęp online: 2018.09.03.
<b>Raport CHMP 2018</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Invented name: CABOMETYX. International non-proprietary name: cabozantinib. 2018 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004163/WC500250178.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004163/WC500250178.pdf</a> , dostęp online: 2018.09.05.
<b>Rini 2008</b>	Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Nov 20; 26(33):5422-8.
<b>Rini 2011</b>	Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Du 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.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	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
<b>Ruiz-Morales 2016</b>	Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, Bjarnason GA, Lee JL, Sim HW, Sliwczynsk A, Ptak-Chmielewska A, Teter Z, Beuselinck B, Wood LA, Yuasa T, Pezaro C, Rini BI, Szczylik C, Choueiri TK, Heng DY. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Eur J Cancer</i> . 2016 Sep; 65:102-8.
<b>Shabaruddin 2013</b>	Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. <i>Pharmacoeconomics</i> 2013; 31:277-88.
<b>Sternberg 2010</b>	Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salama P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Feb 20; 28(6):1061-8.
<b>Swinburn 2010</b>	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 May; 26(5):1091-6.
<b>Szczeklika 2016</b>	Intema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
<b>Thompson 2010</b>	Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell



- carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jan ;14(2):1-184, iii-iv.
- 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)
- Weber 1999** Weber M, Huber C. Documentation of severe pain, opioid doses, and opioid-related side effects in outpatients with cancer: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Jan;17(1):49-54.
- WHO DDD** [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/), dostęp online: 2018.09.05.
- Woroń 2011** Woroń J, Dobrogowski J, Wórdliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 8(185): 52-61.
- Wyeth 2008** Wyeth. An appraisal submission for the National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal of the clinical and cost-effectiveness of temsirolimus for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have at least three of six prognostic risk factors. 2008 Jan 16.