

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Cost-effectiveness analysis of nivolumab in combination with ipilimumab for the first-line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma* opracowanej na zlecenie firmy BMS

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 marca 2019

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

al. Armii Ludowej 26
00-001 Warszawa

[REDACTED]
[REDACTED]

3.3.4.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	51
3.4.	Kolejne linie leczenia	52
3.5.	Śmiertelność naturalna	56
3.6.	Zdarzenia niepożądane	57
3.7.	Dawkowanie leków	58
3.8.	Koszty	59
3.8.1.	Koszty leków	59
	Niwolumab i ipilimumab	59
	Sunitynib, temsyrolimus	61
3.8.2.	Koszty podania leków	62
3.8.3.	Koszt monitorowania terapii	63
3.8.4.	Koszty leczenia działań niepożądanych	63
3.8.5.	Koszty po progresji choroby	66
3.8.6.	Koszty kolejnych linii terapii	67
3.8.7.	Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)	70
4.	WYNIKI	73
4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	73
4.2.	Wyniki analizy podstawowej	73
	■ ■	73
	■ ■	76
4.3.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	79
4.4.	Oszczędności związane z kolejną linią terapii	83
4.5.	Wyniki w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi	85
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	87
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	87
5.2.	Wyniki	89
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	95
6.	WALIDACJA.....	96
6.1.	Walidacja wewnętrzna	96
6.2.	Walidacja konwergencji	96
6.3.	Walidacja zewnętrzna	98
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	99
8.	OGRANICZENIA.....	101
9.	DYSKUSJA	103

10. BIBLIOGRAFIA	105
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	108
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	111
ANEKS A.....	114
A.1. Strategie wyszukiwania.....	114
A.1.1. Analizy ekonomiczne	114
A.1.2. Użyteczności.....	116
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	119

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AXI	Aksytynib (<i>Axitinib</i>)
CAB	Kabozantynib (<i>Cabozantinib</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
EVE	Ewerolimus (<i>Everolimus</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
LYG	Lata życia (<i>Life-years gained</i>)
MTC	Porównanie pośrednie metodą MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Nivolumab (<i>Nivolumab</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
PAZ	Pazopanib
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
SOR	Sorafenib
SUN	Sunitynib
TEMS	Temsylolimus
TTD	Czas trwania terapii (<i>Time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (RCC).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Ocenianą interwencję stanowi niwolumab (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem. Program lekowy zakłada leczenie trwające do czasu wystąpienia progresji choroby. Jako komparator przyjęto:

- sunitynib – w dawce 50 mg podawany doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tyg. w 6-tygodniowym cyklu;
- temsrolimus – w dawce 25 mg podawany dożylnie przez 30-60 min. raz w tygodniu;

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model Markowa dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dane dotyczące skuteczności terapii, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego CheckMate214, porównującego niwolumab w terapii skojarzonej z ipilimumabem i sunitynib oraz z analizy klinicznej. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe oraz uwzględniono użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 214 oraz badań odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania literatury.

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania i progresji choroby, koszty leków dodatkowych, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) osobno dla interwencji i komparatorów oraz wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), na ich podstawie wyznaczono również cenę progową dla niwolumabu. Dodatkowo przeprowadzono analizę przy uwzględnieniu lat życia jako miary efektów zdrowotnych. Roczne stopy dyskontowe ustalono na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 139 953 zł.

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

NIV + IPI vs SUN

[REDACTED]

[REDACTED]

NIV + IPI vs TEMS

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski

Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest terapią, która przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie schematu NIV + IPI pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym RCC o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym w ramach I linii leczenia terapii systemowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia raki nerkowokomórkowego z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego

Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL, tj.:

- w pierwszej fazie leczenia:
 - niwolumab – w dawce 3 mg/kg podawany dożylnie przez 60 min. co 3 tygodnie (w przypadku pierwszych 4 dawek)
 - ipilimumab – w dawce 1 mg/kg podawany dożylnie przez 30 min. co 3 tygodnie (4 dawki)
- następnie:
 - niwolumab w 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tyg.

Komparatory

- Sunitynib – w dawce 50 mg podawany doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tyg. w 6-tygodniowym cyklu;
- Temsyrolimus – w dawce 25 mg podawany dożylnie przez 30-60 min. raz w tygodniu.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),

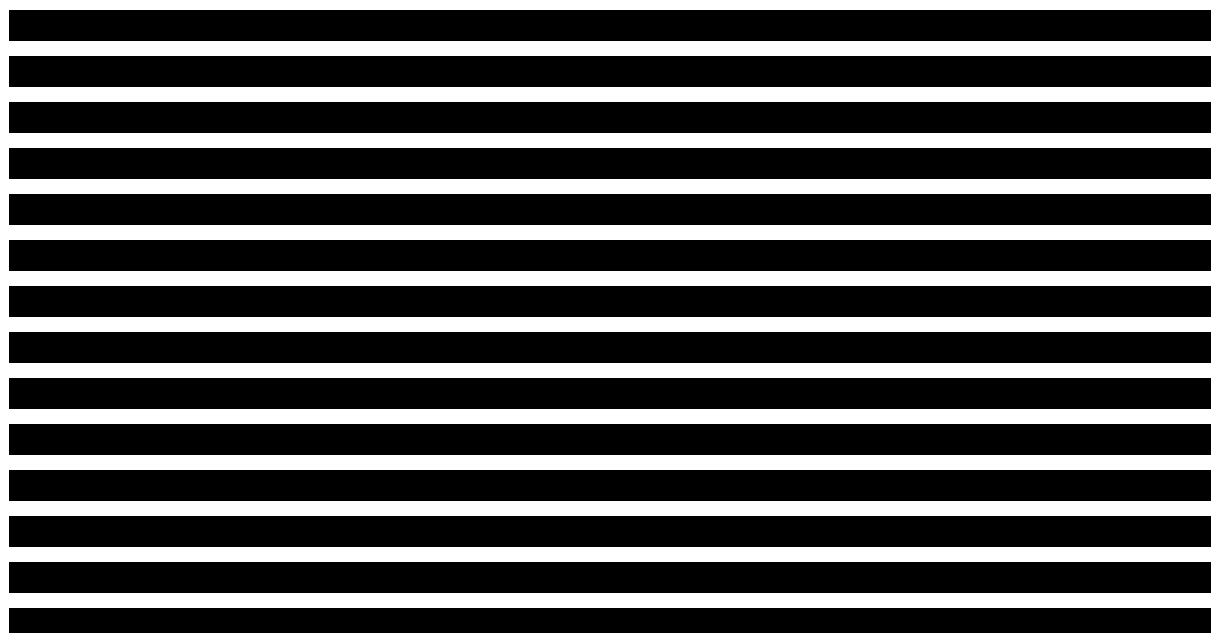
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez nivolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [1]

Rak nerkowokomórkowy ze względu na nieliczne objawy kliniczne rozpoznawany jest w większości przypadków stosunkowo późno, a u znacznego odsetka chorych w stadium, w którym doszło już do przerzutów. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz wytycznymi podstawową formą leczenia RCC jest leczenie chirurgiczne (nefrektomia radykalna lub częściowa), które w przypadku choroby zaawansowanej uzupełniane jest leczeniem systemowym, przy czym wyjątek pod tym względem stanowią pacjenci o rokowaniu niekorzystnym, dla których jedyną opcją jest terapia systemowa. Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej w zakresie leczenia systemowego uzależniony jest od oceny prognostycznej, dokonywanej przy zastosowaniu skali MSKCC lub skali IMDC, na podstawie których można wyodrębnić 3 grupy chorych o rokowaniu: korzystnym, pośrednim i niekorzystnym. [1]





Mając na uwadze powyższe argumenty komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji o niekorzystnym rokowaniu będzie sunitynib (komparator główny), natomiast temsyrolimus, jako opcja finansowana ze środków publicznych, lecz nie będąca aktualnym standardem terapeutycznym zostanie uwzględniony jako komparator dodatkowy. [1]

1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane CheckMate 214. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność NIV + IPI w porównaniu z SUN w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,77 [0,65; 0,90],
- przeżycia całkowitego: HR = 0,66 [0,54; 0,80],

gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*).

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności NIV + IPI w porównaniu z SUN, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca.

W ramach analizy klinicznej stwierdzono wyższość terapii NIV + IPI nad TEMS w oparciu o zestawienie wyników badań CheckMate 214 i Globall ARCC (TEMS vs IFN) oraz o odnalezione porównanie pośrednie przeprowadzone metodą MTC, w ramach którego wykazano, że terapia NIV + IPI była skuteczniejsza niż TEMS, w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,49 [0,29; 0,82],
- przeżycia całkowitego: HR = 0,64 [0,43; 0,96].

W konsekwencji dla porównania NIV + IPI vs TEMS przeprowadzono również CUA.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio NIV + IPI i SUN. Nie zidentyfikowano natomiast badań randomizowanych bezpośrednio porównujących NIV + IPI vs TEMS. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych dla porównania NIV + IPI vs TEMS zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od proggu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.3). W związku

z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

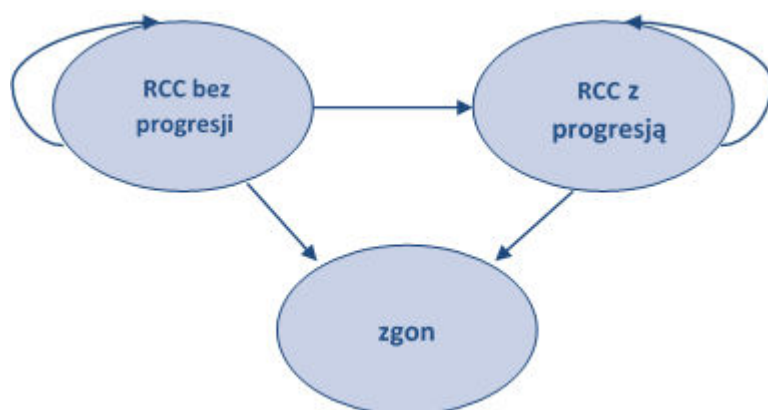
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu. Model ten skonstruowano jako model typu *partitioned survival model*. Struktura modelu bazuje na stanach zdrowia odzwierciedlających naturalny przebieg zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC).

W modelu wyodrębniono 3 stany zdrowia: RCC bez progresji, RCC z progresją oraz zgon. Dodatkowo w modelu uwzględniono okresy gdy pacjent jest lub nie jest leczony w ramach stanu bez progresji i z progresją. Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. Długość cyklu wybrano tak, aby opowiadała częstości podania ocenianego leku oraz komparatorów. Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Struktura modelu



Rozkład pacjentów na poszczególne stany choroby został wyznaczony na podstawie sparametryzowanych krzywych dopasowanych do danych określających prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowite prawdopodobieństwo przeżycia (OS). Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla PFS i OS wykorzystano do oszacowania liczby

pacjentów znajdujących się w stanie choroby bez progresji (PF), choroby z progresją (PD) lub u których stwierdzono zgon (D) zgodnie z następującymi równaniami:

$$PF(t) = S_{PFs}(t),$$

$$D(t) = 1 - S_{Os}(t),$$

$$PD(t) = S_{Os}(t) - S_{PFs}(t),$$

gdzie $S_X(t)$ oznacza funkcję przeżycia dla parametru efektywności X.

Do każdego stanu w modelu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie (rozdz. 3.3).

Całkowite koszty oraz QALY dla analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej użyteczności.

Na podstawie wyznaczonych całkowitych kosztów i QALY wyznaczono wartości CUR, ICUR, oraz ceny progowe.

Ze względu na fakt, że interwencję ocenianą stanowi terapia skojarzona, ceny progowe produktów Opdivo® i Yervoy® wyznaczono przy założeniu zachowania proporcjonalności cen tych produktów (zgodnie z cenami przyjętymi w analizie, por. rozdz. 3.8.1), a także liniowości cen między poszczególnymi opakowaniami dla tych produktów (Opdivo® 40 mg i 100 mg, Yervoy® 50 mg i 200 mg).

Koszty Opdivo® uwzględnione są zarówno w ramieniu interwencji (NIV+ IPI) jak i części komparatorów (kolejna linia terapii po SUN). Przy wyznaczaniu cen progowych uwzględniono dwa podejścia.

W analizie podstawowej przyjęto, że cena NIV w ramieniu komparatora jest stała i zgodna z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia oraz ceną realną wynikającą z danych NFZ. Cenę progową wyznaczono uwzględniając możliwość zmiany ceny NIV jedynie w ramieniu interwencji. Takie podejście zakłada, że ramię komparatora odpowiada scenariuszowi istniejącemu, który nie podlega zmianie w związku z przedłożeniem wniosku refundacyjnego dla schematu NIV + IPI.

W analizie wrażliwości cenę progową wyznaczono zakładając jednakową cenę NIV w ramieniu interwencji i komparatora. Takie podejście zakłada modyfikację ceny NIV w ramieniu komparatora, tj. w scenariuszu istniejącym. Obliczenia w ramach analizy wrażliwości mają jedynie charakter poglądowy.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczeni, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie NIV + IPI z następującymi komparatorami:

- sunitynib w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL,
- temsyrolimus w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

Po przerwaniu terapii pierwszej linii część pacjentów w modelu przechodzi na terapię kolejnych linii. Opis rozpowszechnienia interwencji w kolejnych liniach terapii przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania interwencji ocenianej i komparatorów (program lekowy) koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [2].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego, przy czym jako wariant alternatywny przyjęto horyzont odpowiadający medianie OS dla interwencji ocenianej, tj. [REDACTED].

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [5]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*),
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.6.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz w Aneksie.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty kolejnych linii terapii,
- koszty po progresji choroby,
- koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W dostosowywanym modelu długość cyklu wynosi 1 tydzień (a zatem jest względnie krótka), niemniej jednak uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł [6].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. stosowanie kolejnej linii terapii) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;

- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- źródła danych na temat użyteczności stanów zdrowia,
- dopasowania krzywych PFS i OS,
- dawkowania niwolumabu,
- masy ciała,
- kolejnych linii leczenia,
- sposobu wyznaczenia ceny progowej.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji określone zostały na podstawie danych dla pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem raportowanych w badaniu CheckMate 214 [7, 8]. Ze względu na schemat dawkowania nivolumabu i ipilimumabu konieczne było uwzględnienie w obliczeniach masy ciała pacjentów. Uwzględnione dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w modelu.

Parametr	Wartość
Wiek	61
Odsetek kobiet	27,4%
Masa ciała	■
w tym 0-50 kg	■
w tym 50-75 kg	■
w tym 75-100 kg	■
w tym 100-125 kg	■
w tym 125-150 kg	■
w tym 150-175 kg	■

Źródło: CheckMate 214 [7, 8]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla polskiej populacji wyznaczone na potrzeby analizy ekonomicznej dla nivolumabu przełożonej AOTMiT w 2016 roku [9] (Tabela 2).

Tabela 2.
Masa ciała – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	■	CheckMate 214 [7, 8]
Wariant minimalny	71,0 kg	Analiza dla Opdivo® z 2016 roku [9] – masa ciała kobiety
Wariant maksymalny	83,9 kg	Analiza dla Opdivo® z 2016 roku [9] – masa ciała mężczyzny

3.2. Efektywność interwencji

W analizie wykorzystano krzywe PFS, OS i czasu trwania terapii (*time to treatment discontinuation*, TTD) z badania klinicznego CheckMate 214 [7, 8]. Ze względu na czas obserwacji w badaniach wyniki

te nie są wystarczające do określenia PFS, OS i TTD w okresie odpowiadającym horyzontowi analizy. W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniach. Wyniki parametryzacji pozwalają na określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji / całkowitego prawdopodobieństwa przeżycia w dowolnym momencie czasowym – w szczególności umożliwiają ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania.

Proces dopasowywania krzywych PFS, OS i TTD przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Dopasowanie krzywych parametrycznych przeprowadzone zostało zgodnie z wytycznymi *NICE Decision Support Unit (DSU)* [10]. Poniżej przedstawiono poszczególne kroki wykorzystane przy parametryzacji uwzględnionych następnie w modelu:

1. Testowano założenia proporcjonalnego hazardu: wizualna ocena równoległości logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu, test Schoenfelda, test chi kwadrat,
2. Zależnie od wyniku testu proporcjonalności hazardów przyjęto następującą metodykę:
 - a. w przypadku nieodrzućenia hipotezy o proporcjonalności hazardów, dopasowano pojedynczy zależny model do obydwu porównywanych ramion z uwzględnieniem parametru efektu terapii,
 - b. w przypadku odrzućenia hipotezy o proporcjonalności hazardów dopasowano niezależne krzywe do obydwu porównywanych ramion.
3. Wstępnego wyboru krzywej dokonano wykorzystując kryterium informacyjne Akaikego (AIC) oraz bayesowskie kryterium Schwarzera (BIC), a także w oparciu o porównanie median, rocznego i 3-letniego prawdopodobieństwa przeżycia na podstawie ekstrapolacji i na podstawie badania CheckMate 214.

Szczegółowy opis poszczególnych kroków dla PFS, OS oraz TTD opisano odpowiednio w rozdziałach 3.2.1, 3.2.1 i 3.2.3. Poniżej przedstawiono uwzględnione w procesie dopasowywania rozkłady parametryczne.

Tabela 3.
Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Wykładniczy	$S(t) = \exp(-\lambda x)$	Stała funkcja hazardu
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right)$, gdzie λ – parametr skali, k – parametr kształtu	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać jak i spadać w zależności od czasu
Gompertza	$S(t) = \exp\left(-\frac{k}{\lambda}(1 - \exp(kt))\right)$ gdzie λ – parametr skali, k – parametr kształtu	Zachowanie podobne do rozkładu Weibulla, cięższy ogon
Log-normalny	$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)$ gdzie μ – średnia σ – odchylenie standardowe	Funkcja hazardu początkowo rośnie osiągając maksimum, spadek w końcowym okresie

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Log-logistyczny	$S(t) = \left[1 + \left(\frac{t}{\lambda} \right)^k \right]^{-1}$ gdzie λ – parametr skali, k – parametr kształtu	Funkcja hazardu może nie być monotoniczna względem czasu; cięższy ogon
Gamma	$S(t) = 1 - \frac{\Gamma(k, \lambda t)}{\Gamma(k)}$ gdzie λ – parametr skali, k – parametr kształtu	Funkcja hazardu początkowo rośnie osiągając maksimum, spadek w końcowym okresie
Uogólniony gamma	$S(t) = \begin{cases} 1 - \frac{\Gamma(x, a)}{\Gamma(x)} & \text{if } k > 0 \\ \frac{\Gamma(x, a)}{\Gamma(x)} & \text{if } k < 0 \end{cases}$ $= \exp \left[\frac{k * (\ln(t) - \mu)}{\lambda} \right] * k^{-2}$ gdzie μ – wyraz wolny λ – parametr skali, k – parametr kształtu	Elastyczny uogólnienie innych rozkładów
Model sklejany proporcjonalnych hazardów	$S(t) = \exp(-\exp(g(S(t))))$ $g(S(t)) = \gamma_0 + \gamma_1 * \log(t) + \gamma_2 * [(\log(t) - k_1)_+^3 - \lambda_1 * (\log(t) - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_1) * (\log(t) - k_{max})_+^3]$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ gdzie k – węzły γ_x – oszacowanie splajnu o numerze x	
Model sklejany proporcjonalnych szans	$S(t) = \frac{1}{\exp(g(S(t))) + 1}$ $g(S(t)) = \gamma_0 + \gamma_1 * \log(t) + \gamma_2 * [(\log(t) - k_1)_+^3 - \lambda_1 * (\log(t) - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_1) * (\log(t) - k_{max})_+^3]$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ gdzie k – węzły γ_x – oszacowanie splajnu o numerze x	Modele pozwalające na zmianę hazardu w czasie po określonych punktach czasowych (węzłach)
Model sklejany z odwrótnym rozkładem normalnym (probitowy)	$-S(t) = -\Phi(g(S(t)))$ $g(S(t)) = \gamma_0 + \gamma_1 * \log(t) + \gamma_2 * [(\log(t) - k_1)_+^3 - \lambda_1 * (\log(t) - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_1) * (\log(t) - k_{max})_+^3]$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ gdzie k – węzły γ_x – oszacowanie splajnu o numerze x	

Proces dopasowywania krzywych dla danych z badania CheckMate 214 przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu.

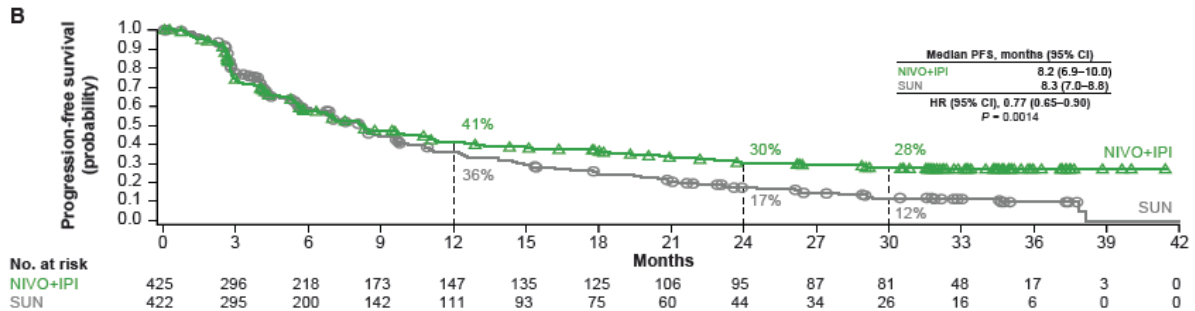
Ponadto w celu przeprowadzenia porównania z TEMS uwzględniono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC (Laliman 2018 [11] przedstawionego w analizie klinicznej [5].

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

3.2.1.1. NIV + IPI vs SUN

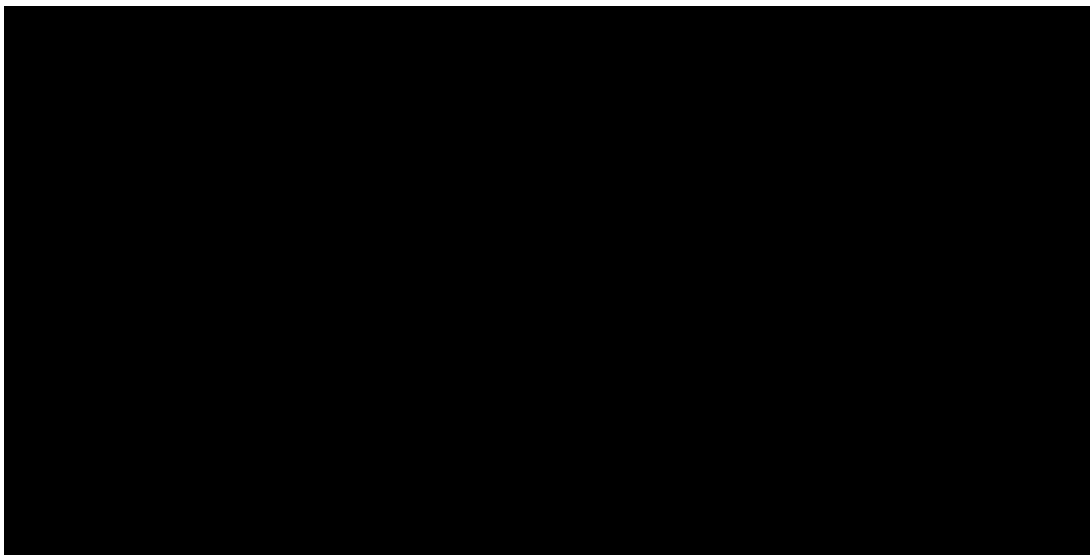
Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe PFS z badania CheckMate 214 (punkt odcięcia danych 6 sierpnia 2018).

Wykres 1.
Krzywe PFS z badania CheckMate 214

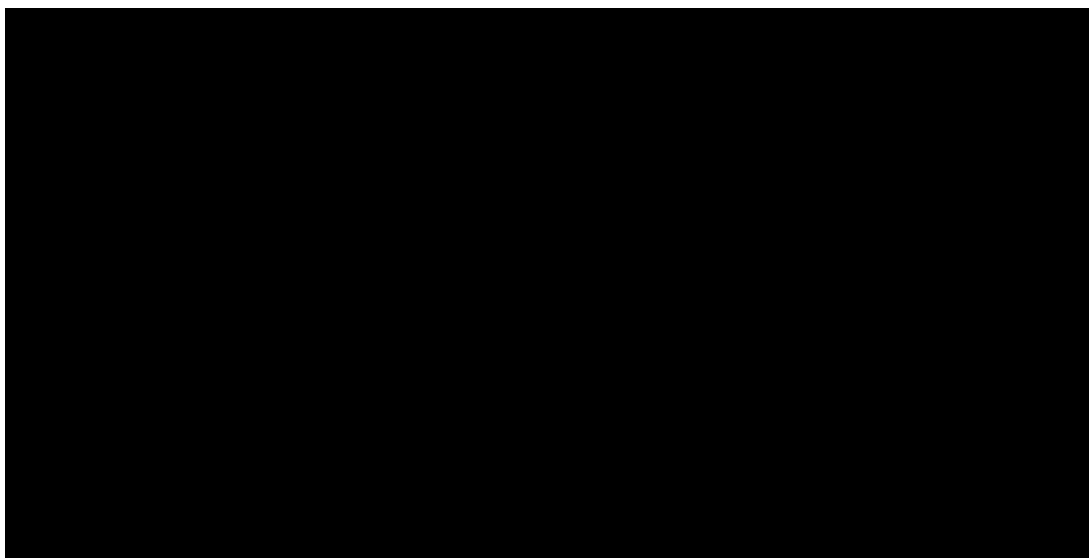


Na podstawie przeprowadzonego testu chi-kwadrat odrzucono hipotezę o proporcjonalności hazardów ($p < 0,001$). Za odrzuceniem hipotezy przemawiają również: wizualna ocena logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu wskazująca, że krzywe te nie są równoległe i przecinają się oraz wykres reszt Schoenfelda wskazujący na malejący trend w czasie (Wykres 2, Wykres 3).

Wykres 2.
PFS – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu



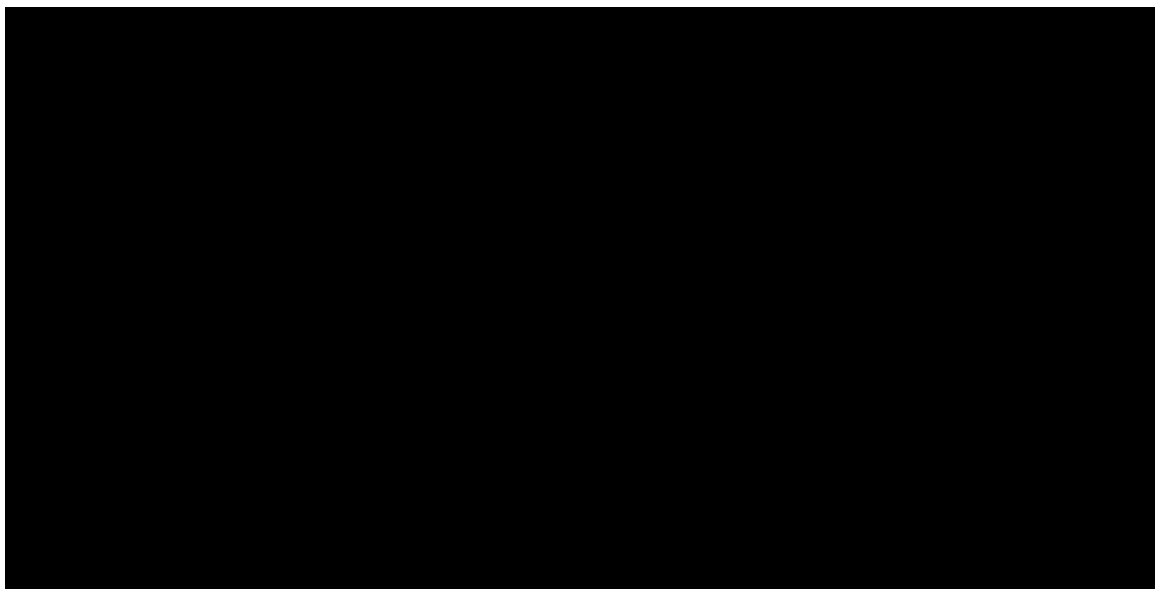
Wykres 3.
PFS – wykres reszt Schoenfelda



W konsekwencji dopasowano niezależnie krzywe do ramienia NIV + IPI i SUN.

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe dla NIV + IPI i SUN (Wykres 4, Wykres 5).

Wykres 4.
Krzywe PFS – NIV + IPI

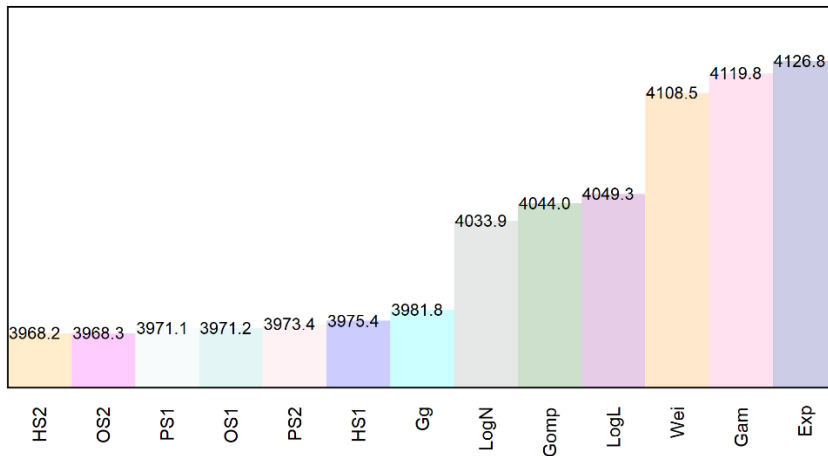


Wykres 5.
Krzywe PFS – SUN

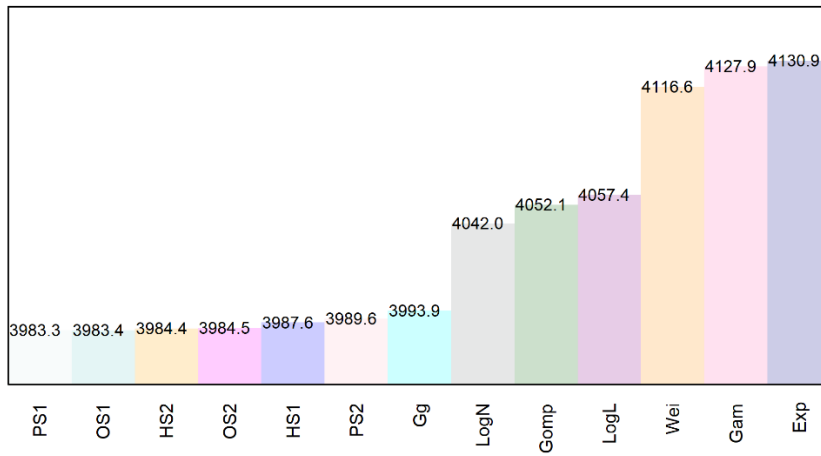


Na kolejnych wykresach zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych (Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9). Wyniki wskazują, że lepsze dopasowania uzyskano z zastosowaniem krzywych sklepanych niż tradycyjnych krzywych parametrycznych.

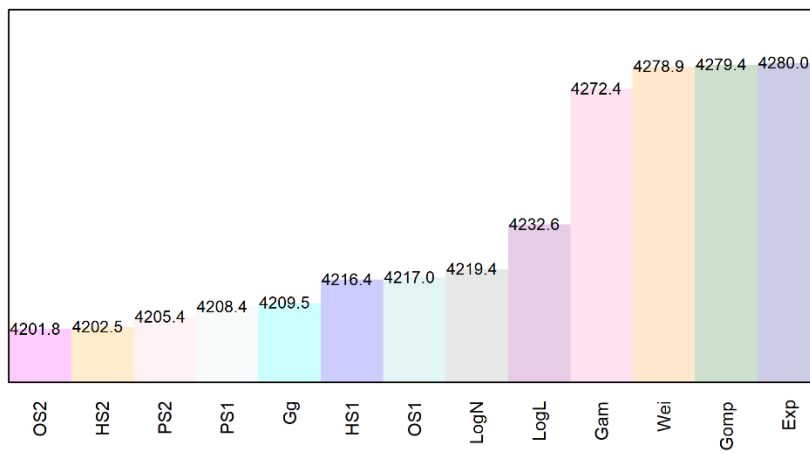
Wykres 6.
Przeżycie wolne od progresji – NIV + IPI – AIC



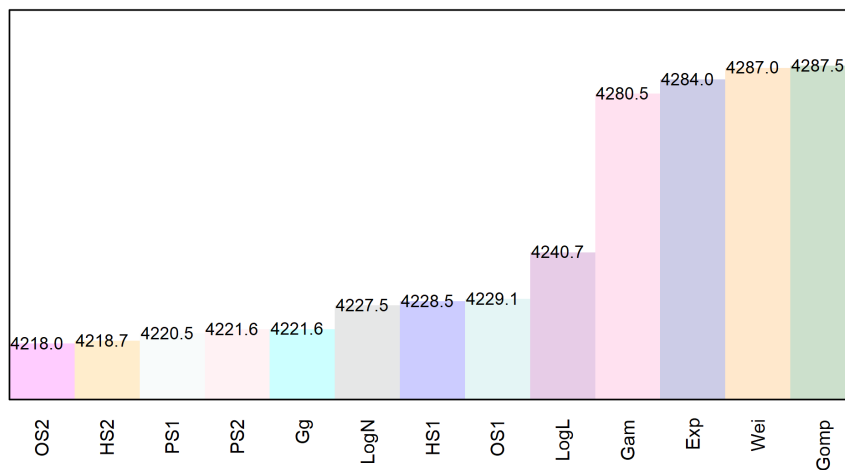
Wykres 7.
Przeżycie wolne od progresji – NIV + IPI – BIC



Wykres 8.
Przeżycie wolne od progresji – SUN – AIC



Wykres 9.
Przeżycie wolne od progresji – SUN – BIC



Najlepsze dopasowanie dla NIV + IPI uzyskano z zastosowaniem krzywej skleianej proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach i zastosowaniem krzywej skleianej proporcjonalnych szans o 2 węzłach. Najlepsze dopasowanie z zastosowaniem krzywych parametrycznych uzyskano dla krzywej uogólnionej gamma.

Najlepsze dopasowanie dla SUN uzyskano z zastosowaniem krzywej skleianej proporcjonalnych szans o 2 węzłach i zastosowaniem krzywej skleianej proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach. Najlepsze dopasowanie z zastosowaniem krzywych parametrycznych uzyskano dla krzywej uogólnionej gamma.

W poniższej tabeli (Tabela 4) zestawiono mediany, roczne i 3-letnie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji dla poszczególnych typów krzywej.

Tabela 4.
Przeżycie wolne od progresji – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]
CheckMate 214	8,2	40,9	26,6	8,3	35,3	9,6
Wykładnicza	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczna	■	■	■	■	■	■
Log-normalna	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Uogólniona gamma	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 2 węzły	■	■	■	■	■	■

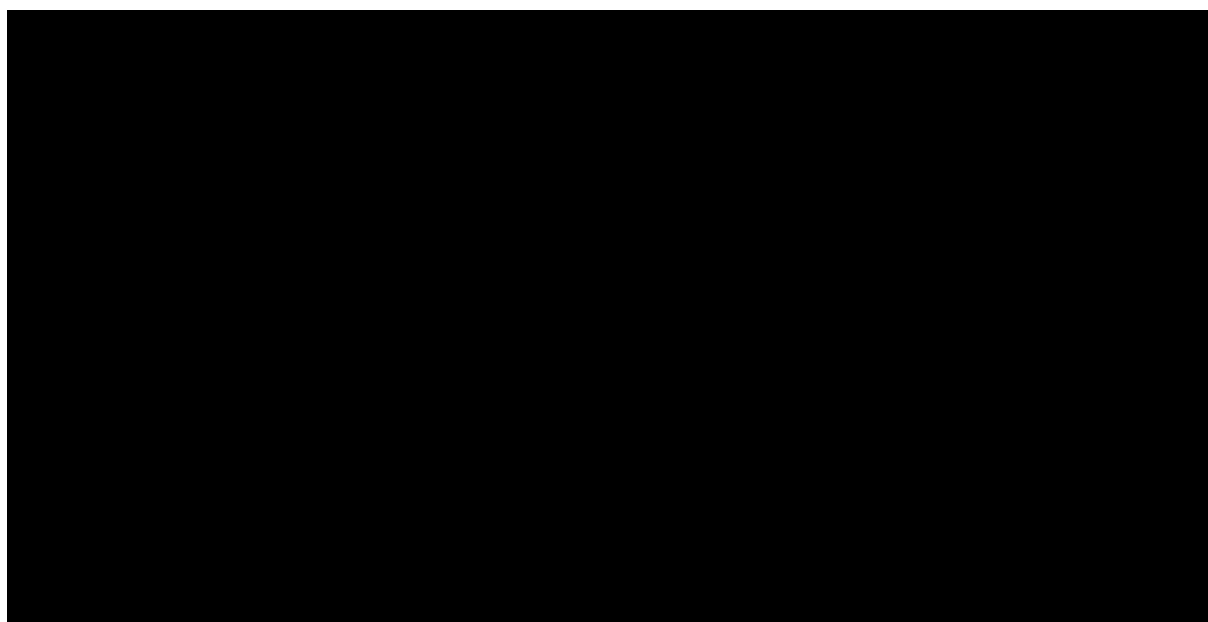
W ramieniu NIV + IPI najbardziej zbliżone mediany i prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji do wyników badania CheckMate 214 uzyskano przy wykorzystaniu krzywych sklejanych. Spośród krzywych parametrycznych najbardziej zbliżone wyniki uzyskano dla krzywej uogólnionej gamma.

W ramieniu SUN najbardziej zbliżone mediany i prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji do wyników badania CheckMate 214 uzyskano przy wykorzystaniu krzywej sklejanej proporcjonalnych szans o 2 węzłach i krzywej sklejanej probitowej o 2 węzłach. Spośród krzywych parametrycznych najbardziej zbliżone wyniki uzyskano dla krzywej log-normalnej i uogólnionej gamma.

W analizie podstawowej przyjęto krzywe sklejane proporcjonalnych szans o 2 węzłach. Krzywe te cechują się zarówno bardzo dobrym dopasowaniem mierzonym przez parametry AIC i BIC jak również precyzyjnie odzwierciedlają mediany i prawdopodobieństwa przeżycia wynikające z krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 214. W analizie wrażliwości testowano warianty, w których uwzględniono krzywe sklejane proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (tj. najlepiej dopasowana krzywa dla NIV + IPI, również dobrze odzwierciedlająca parametry krzywej z badania CheckMate214) oraz krzywą uogólnioną gamma (najlepiej dopasowaną tradycyjną krzywą parametryczną).

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie (Wykres 10).

Wykres 10.
Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN



3.2.1.2. Porównanie pośrednie

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio NIV + IPI i TEMS. W ramach analizy klinicznej [5] przedstawiono wyniki zidentyfikowanej publikacji Laliman 2018 [11], gdzie raportowano wyniki porównanie pośrednie metodą MTC, w tym dla porównania NIV + IPI vs TEMS. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane wartości HR (Tabela 5). Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje, że efektywność terapii z zastosowaniem NIV + IPI jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z efektywnością terapii TEMS (HR = 0,49 [0,29; 0,82]).

Ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu krzywe PFS dla TEMS zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TEMS vs SUN, aplikując je do krzywej PFS dla SUN z badania CheckMate 214. Zastosowane podejście zakłada, że spełniony jest warunek proporcjonalności hazardów dla porównania TEMS vs SUN. Przyjęcie takiego założenia jest konieczne w celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania. Alternatywne podejście skutkowałoby koniecznością niezależnego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla SUN (co zostało przeprowadzone w rozdz. 3.2.1.1) oraz dla TEMS. Przeprowadzenie porównania w oparciu o HR pozwala na zmniejszenie wpływu heterogeniczności populacji włączonej do poszczególnych badań na wyniki.

W celu obliczenia wartości HR dla porównania TEMS vs SUN uwzględniono wartości HR dla porównań NIV + IPI vs TEMS i NIV + IPI vs SUN raportowane w publikacji Laliman 2018 i wyznaczono ich iloraz (Tabela 5).

Tabela 5.
Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie

Parametr	NIV + IPI vs SUN	NIV + IPI vs TEMS	TEMS vs SUN
HR	0,82	0,49	1,67

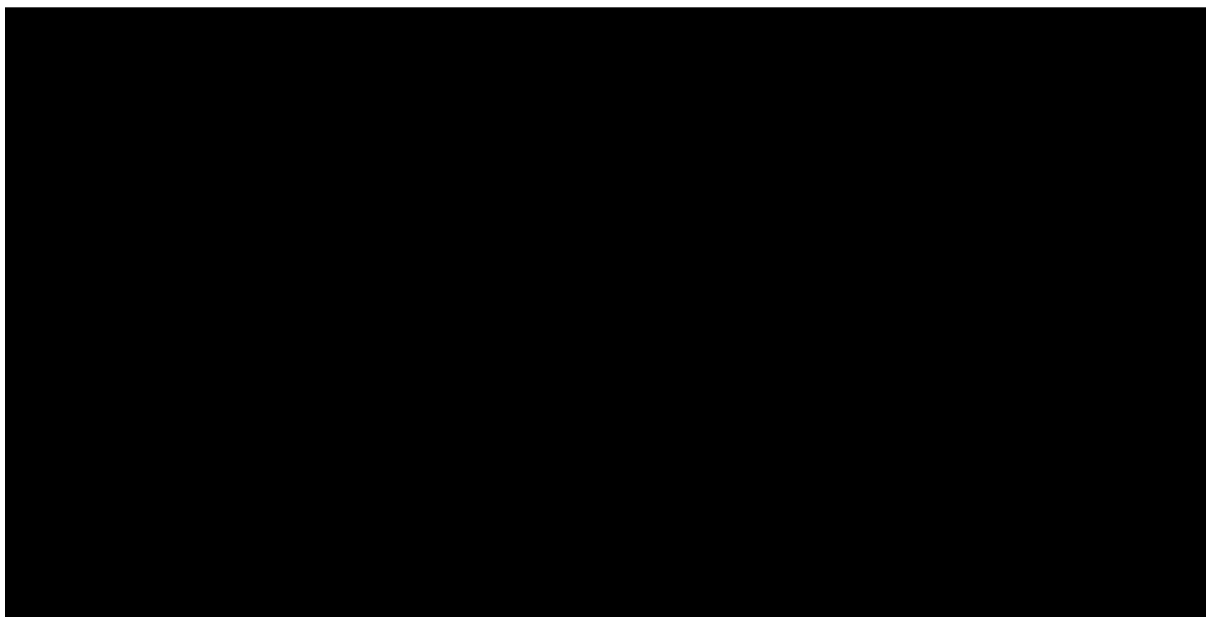
Podsumowując powyższe założenia, porównanie NIV + IPI vs TEMS przeprowadzono w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej PFS dla SUN z badania CheckMate 214 (por. rozdz. 3.2.1.1),
- krzywą PFS dla TEMS wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej PFS dla SUN przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TEMS vs SUN uzyskanego w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego.

3.2.1.3. Podsumowanie

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 11).

Wykres 11.
Przeżycie wolne od progresji – krzywe uwzględnione w analizie podstawowej



W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wariantów testowanych w analizie wrażliwości (Tabela 6).

Tabela 6.
Przeżycie wolne od progresji – scenariusze

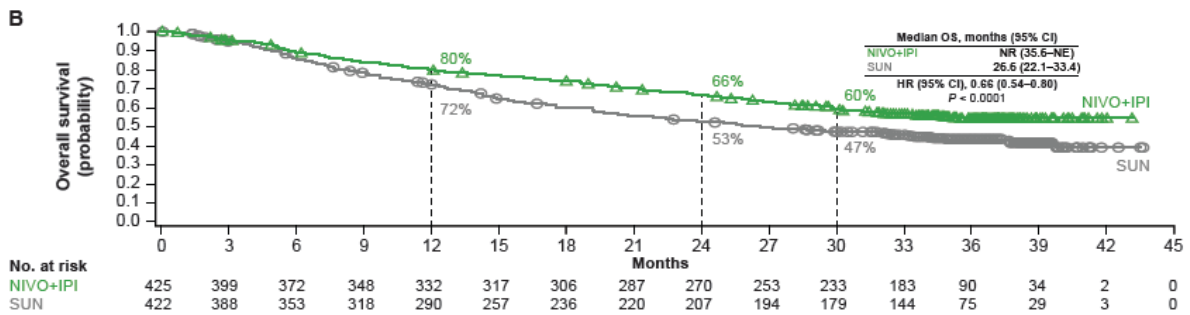
	Typ krzywej	HR dla porównania pośredniego
Analiza podstawowa	Sklejana proporcjonalnych szans o 2 węzłach	TEMS vs SUN: 1,67
Analiza wrażliwości (scenariusz 3a)	Sklejana proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach	TEMS vs SUN: 1,67
Analiza wrażliwości (scenariusz 3b)	Uogólniona gamma	TEMS vs SUN: 1,67

3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.2.1. NIV + IPI vs SUN

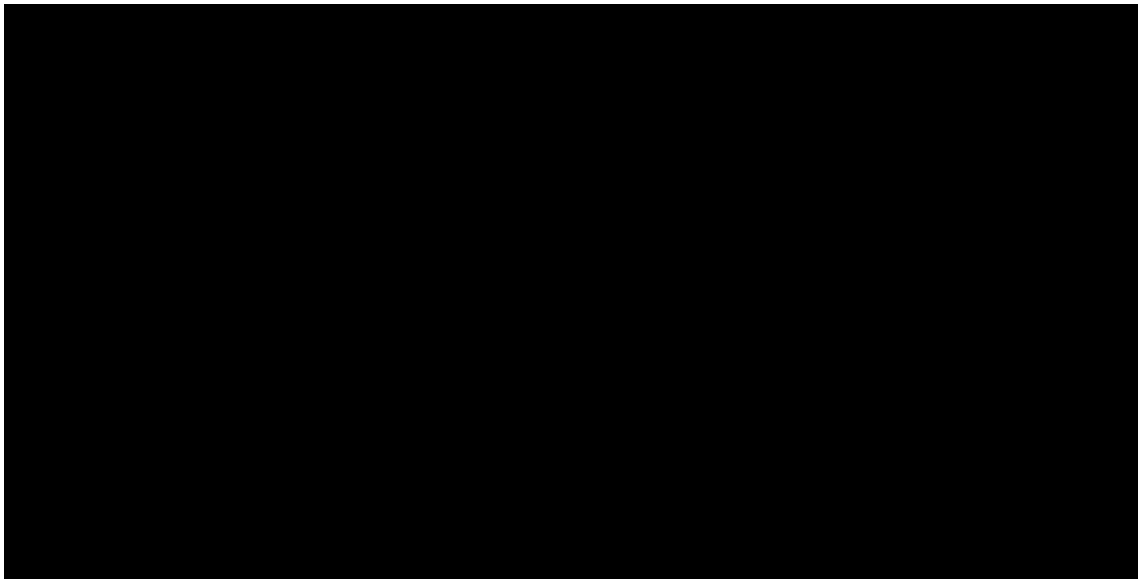
Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe PFS z badania CheckMate 214 (punkt odcięcia danych: 6 sierpnia 2018).

Wykres 12.
Krzywe OS z badania CheckMate 214



Wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu sugeruje, że założenie proporcjonalnego hazardu może nie być spełnione ze względu na przecinanie się krzywych dla NIV + IPI i SUN (Wykres 13). Jednak, wynik testu chi-kwadrat ($p=0,559$) wskazuje na brak podstaw do odrzucenia założenia o proporcjonalności hazardów. Ponadto, również analiza reszt Schoenfelda wskazuje na brak podstaw do odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardów, ze względu na brak jednoznacznego trendu w czasie (Wykres 14).

Wykres 13.
OS – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu



Wykres 14.
OS – wykres reszt Schoenfelda

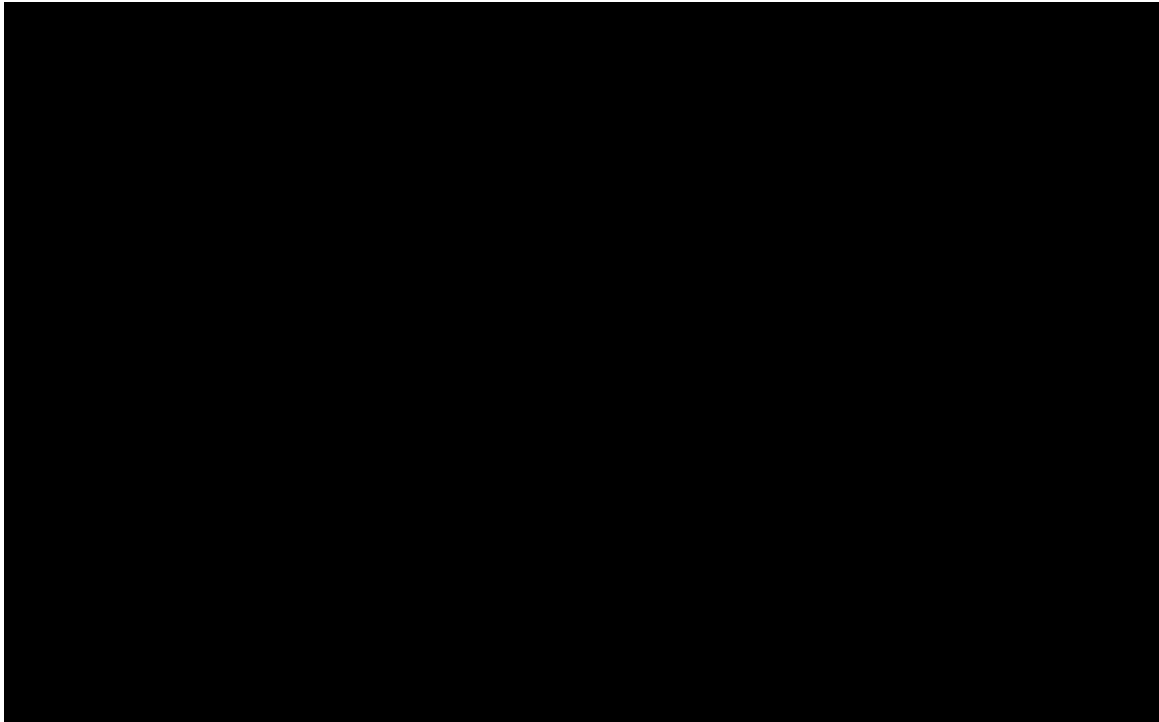


W konsekwencji w analizie podstawowej celu ekstrapolacji krzywych OS dla NIV + IPI i SUN zastosowano zależny model do obydwu porównywanych ramion z uwzględnieniem parametru efektu terapii.

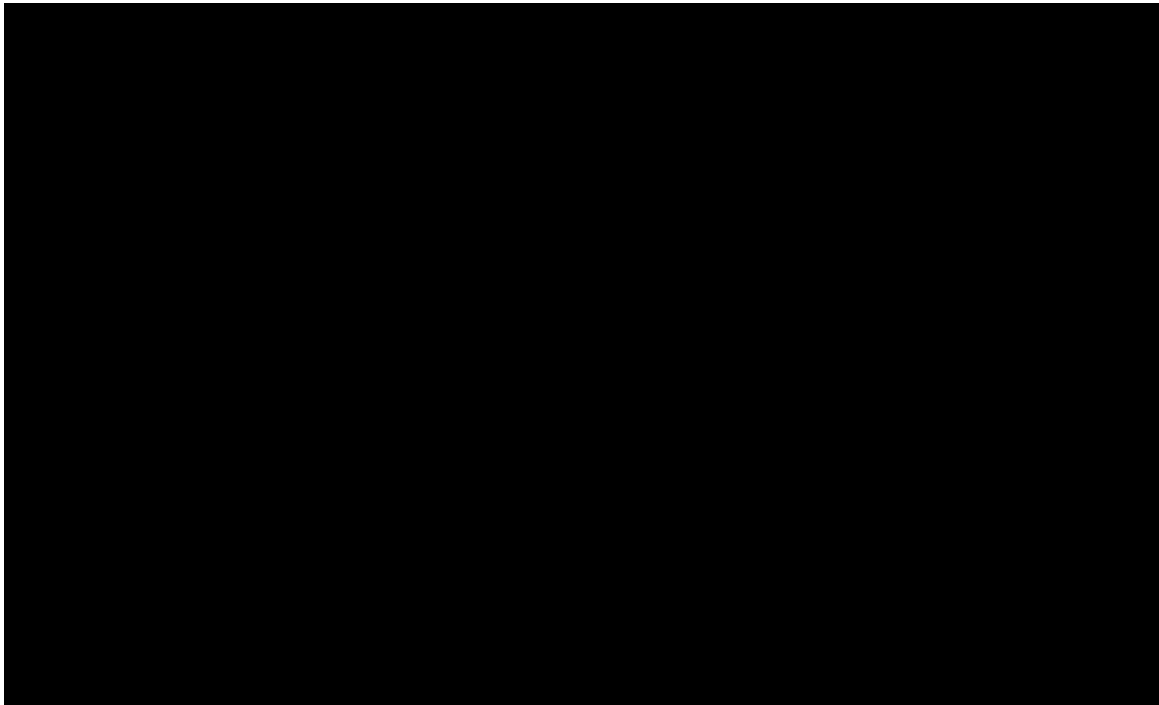
Model zależny

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe dla NIV + IPI i SUN (Wykres 15, Wykres 16).

Wykres 15.
Krzywe OS – NIV + IPI



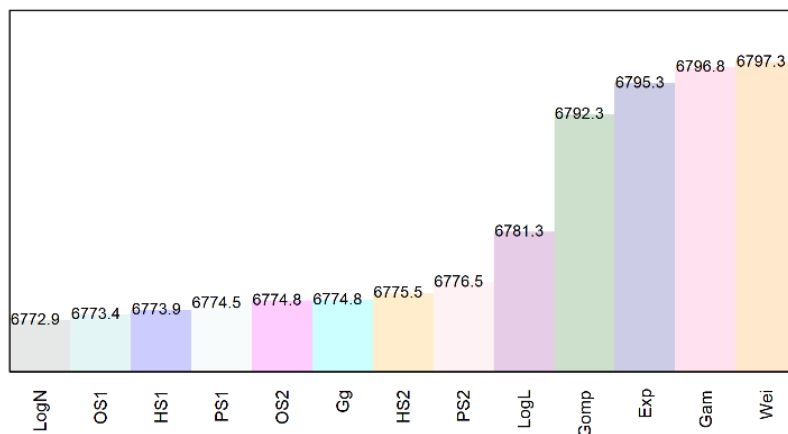
Wykres 16.
Krzywe OS – SUN



Na kolejnych wykresach zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych z zastosowaniem modelu zależnego (Wykres 17, Wykres 18). Najlepsze dopasowanie uzyskano z zastosowaniem krzywych log-normalnych i krzywych sklepanych szans o 1 węźle.

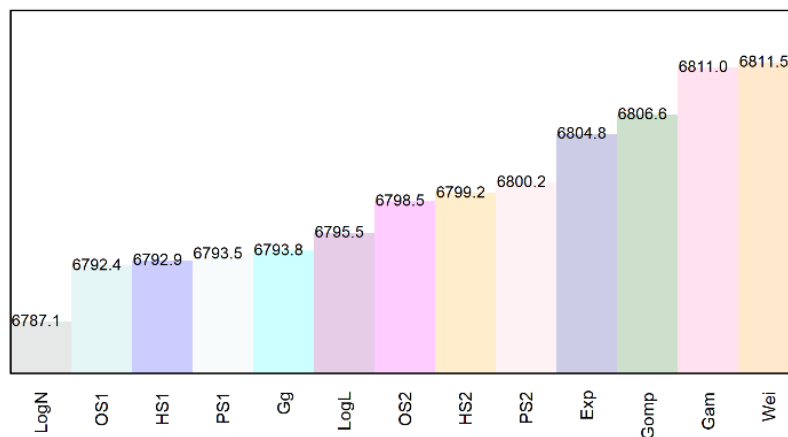
Wykres 17.

Przeżycie całkowite – NIV + IPI vs SUN – AIC



Wykres 18.

Przeżycie całkowite – NIV + IPI vs SUN – BIC



W poniższej tabeli (Tabela 7) zestawiono mediany, roczne i 3-letnie prawdopodobieństwa przeżycia dla poszczególnych typów krzywej.

Tabela 7.

Przeżycie całkowite – model zależny – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]
CheckMate 214	Nieosiągnięta	80,1	54,6	26,5	72,2	43,5
Wykładnicza	■	■	■	■	■	■

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]
Weibulla	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczna	■	■	■	■	■	■
Log-normalna	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Uogólniona gamma	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 2 węzły	■	■	■	■	■	■

Wszystkie krzywe zawyżają medianę przeżycia dla SUN, natomiast dla NIV + IPI mediana przeżycia w badaniu CheckMate 214 nie została osiągnięta, co uniemożliwia ocenę krzywych pod względem odzwierciedlenia mediany z badania dla tego ramienia. Prawdopodobieństwa przeżycia (roczne i 3-letnie) są zbliżone do danych z badania CheckMate 214 dla wszystkich uwzględnionych krzywych.

W analizie podstawowej przyjęto krzywe log-normalne jako cechującymi się najniższymi wartościami AIC i BIC. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono krzywe sklejane proporcjonalnych szans o 1 węźle (tj. drugą najlepiej dopasowaną krzywą). Dodatkowo uwzględniono krzywą sklejaną proporcjonalnych hazardów o 1 węźle (tj. trzecią najlepiej dopasowaną krzywą). Krzywa ta ekstrapoluje niższe przeżycie niż krzywe log-normalne i sklejane proporcjonalnych szans o 1 węźle, co stanowić może odzwierciedlenie faktu mniejszej dostępności terapii kolejnych linii w Polsce niż miało to miejsce w badaniu CheckMate 214 (por. rozdz. 3.4).

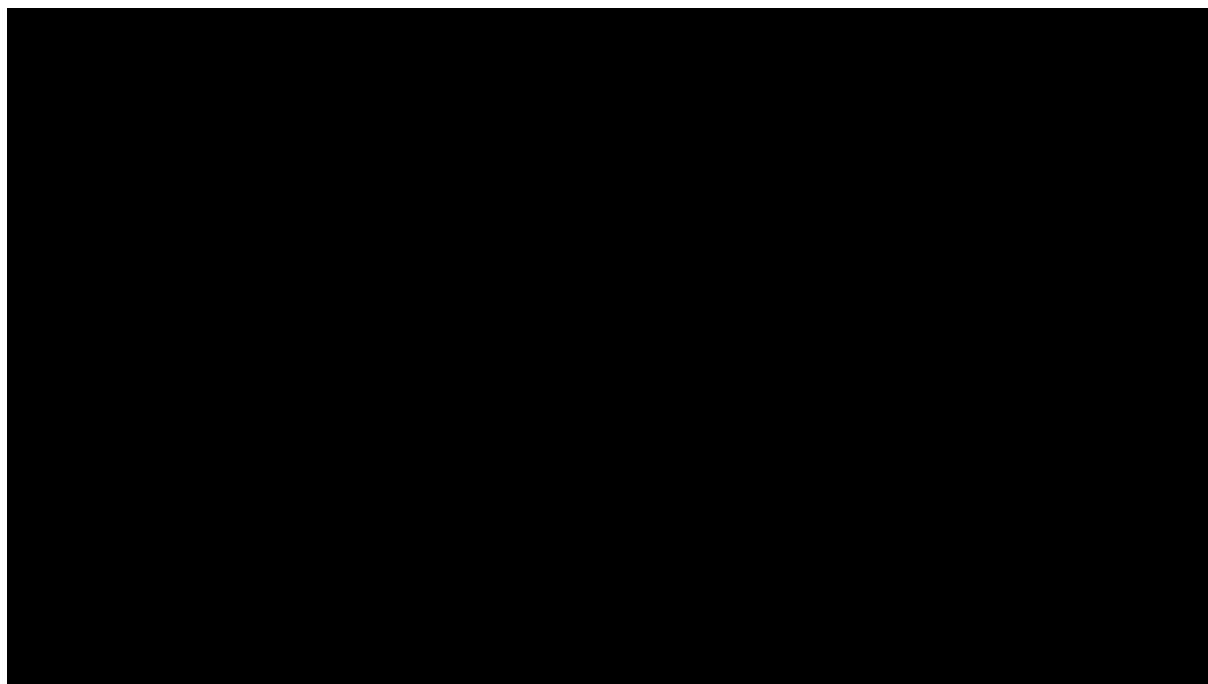
Na poniższym wykresach zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie (Wykres 19).

Wykres 19.
Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN



W celu uniknięcia przeszacowania przeżycia ryzyko zgonu wynikające z ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego w każdym cyklu porównywano z ryzykiem zgonu wynikającym z danych dla śmiertelności naturalnej (por. rozdz. 3.5) – warunkowe prawdopodobieństwo zgonu wynikające z krzywej OS w danym cyklu (odsetek zgonów w cyklu x dzielony przez odsetek żyjących na koniec cyklu $x-1$) porównywano z prawdopodobieństwem zgonu wynikającym z tablic trwania życia i wybierano wyższą z dwóch wartości. W konsekwencji uzyskano skorygowane krzywe przeżycia całkowitego (Wykres 20).

Wykres 20.
Skorygowane krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN



Model niezależny

W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo wariant, w którym dopasowano krzywe OS niezależnie dla NIV + IPI i SUN. Podobnie jak w przypadku modelu zależnego najlepsze dopasowanie w zakresie AIC i BIC uzyskano z zastosowaniem krzywych log-normalnych (Tabela 8). Na podstawie analogicznej ja w przypadku modelu zależnego oceny jakości dopasowania w połączeniu z wizualną oceną krzywych, median przeżycia oraz rocznych i 3-letnich prawdopodobieństw przeżycia (Tabela 9) w analizie wrażliwości z zastosowaniem modelu niezależnego uwzględniono krzywą log-normalną.

Tabela 8.
Przeżycie całkowite – model niezależny – AIC i BIC

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	AIC	BIC	Średnia AIC i BIC	AIC	BIC	Średnia AIC i BIC
Wykładnicza	3099,8	3103,8	3101,8	3695,5	3699,6	3697,6
Weibulla	3101,8	3109,9	3105,8	3697,5	3705,6	3701,5
Gompertza	3100,8	3108,9	3104,9	3693,0	3701,1	3697,1
Log-logistyczna	3098,6	3106,7	3102,7	3683,9	3692,0	3687,9
Log-normalna	3096,4	3104,5	3100,4	3675,9	3683,9	3679,9
Gamma	3101,7	3109,8	3105,8	3697,0	3705,1	3701,0
Uogólniona gamma	3098,2	3110,4	3104,3	3675,8	3687,9	3681,8
Sklejany hazardów – 1 węzeł	3099,0	3111,1	3105,1	3676,0	3688,2	3682,1

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	AIC	BIC	Średnia AIC i BIC	AIC	BIC	Średnia AIC i BIC
Sklejany hazardów – 2 węzły	3099,3	3115,5	3107,4	3677,6	3693,8	3685,7
Sklejany szans – 1 węzeł	3099,2	3111,3	3105,2	3675,9	3688,1	3682,0
Sklejany szans – 2 węzły	3098,7	3114,9	3106,8	3677,7	3693,9	3685,8
Sklejany probitowy – 1 węzeł	3098,1	3110,3	3104,2	3675,9	3688,1	3682,0
Sklejany probitowy – 2 węzły	3098,8	3115,0	3106,9	3677,0	3693,2	3685,1

Tabela 9.
Przeżycie całkowite – model niezależny – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]	Mediana przeżycia [miesiące]	Roczne przeżycie [%]	3-letnie przeżycie [%]
CheckMate 214	Nieosiągnięta	80,1	54,6	26,5	72,2	43,5
Wykładnicza	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczna	■	■	■	■	■	■
Log-normalna	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Uogólniona gamma	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 2 węzły	■	■	■	■	■	■

3.2.2.2. Porównanie pośrednie

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio NIV + IPI i TEMS. W ramach analizy klinicznej [5] przedstawiono wyniki zidentyfikowanej publikacji Laliman 2018 [11], gdzie raportowano wyniki porównania pośredniego metodą MTC, w tym dla porównania NIV + IPI vs TEMS. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane wartości HR (Tabela 10). Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje, że efektywność terapii z zastosowaniem NIV + IPI jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z efektywnością terapii TEMS (HR = 0,64 [0,43; 0,96]).

Ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu krzywe OS dla TEMS zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TEMS vs SUN, aplikując je do krzywej OS dla SUN z badania CheckMate 214. Zastosowane podejście zakłada, że spełniony jest warunek proporcjonalności hazardów dla porównania TEMS vs SUN. Przyjęcie takiego założenia jest konieczne w celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania. Alternatywne podejście skutkowałoby koniecznością niezależnego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla SUN (co zostało przeprowadzone w rozdz. 3.2.2.1) oraz dla TEMS. Przeprowadzenie porównania w oparciu o HR pozwala na zmniejszenie wpływu heterogeniczności populacji włączonej do poszczególnych badań na wyniki.

W celu obliczenia wartości HR dla porównania TEMS vs SUN uwzględniono wartości HR dla porównań NIV + IPI vs TEMS i NIV + IPI vs SUN raportowane w publikacji Laliman 2018 i wyznaczono ich iloraz (Tabela 10).

Tabela 10.
Przeżycie całkowite – porównanie pośrednie

Parametr	NIV + IPI vs SUN	NIV + IPI vs TEMS	TEMS vs SUN
HR	0,63	0,64	0,98

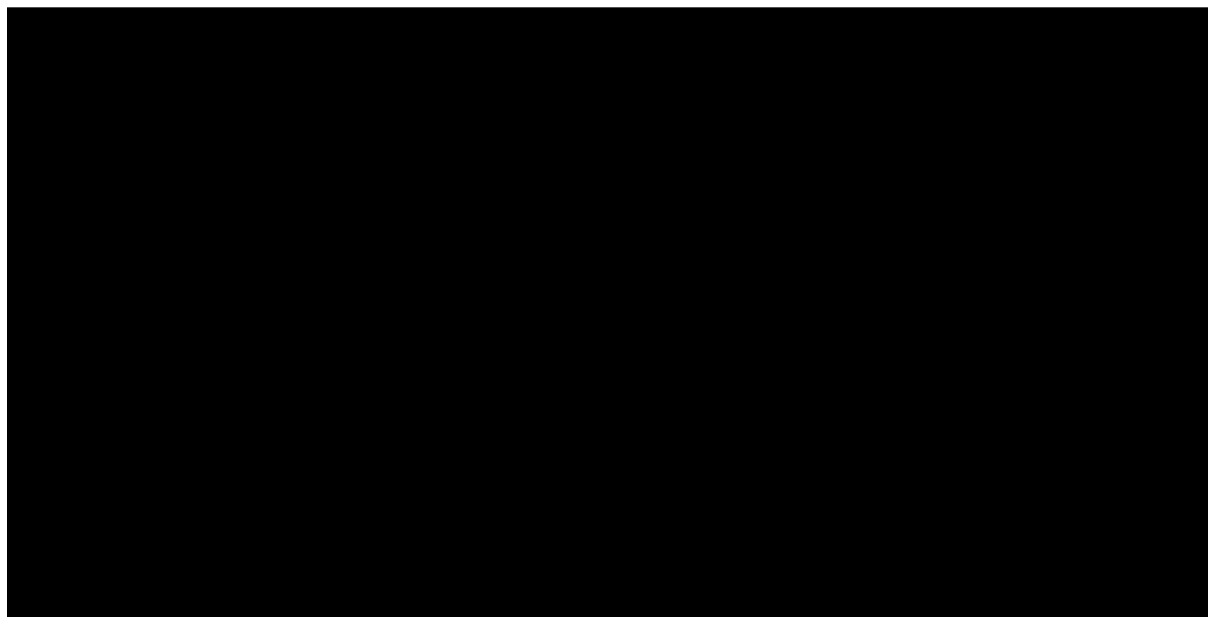
Podsumowując powyższe założenia, porównanie NIV + IPI vs TEMS przeprowadzono w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej OS dla SUN z badania CheckMate 214 (por. rozdz. 3.2.1.1),
- krzywą OS dla TEMS wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej OS dla SUN przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TEMS vs SUN uzyskanego w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego.

3.2.2.3. Podsumowanie

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 21).

Wykres 21.
Przeżycie całkowite – krzywe uwzględnione w analizie podstawowej



W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wariantów testowanych w analizie wrażliwości (Tabela 11).

Tabela 11.
Przeżycie całkowite – scenariusze

	Typ modelu	Typ krzywej	HR dla porównania pośredniego
Analiza podstawowa	Zależny	Log-normalna	TEMS vs SUN: 0,98
Analiza wrażliwości (scenariusz 4a)	Zależny	Sklejana proporcjonalnych szans o 1 węźle	TEMS vs SUN: 0,98
Analiza wrażliwości (scenariusz 4b)	Zależny	Sklejana proporcjonalnych hazardów o 1 węźle	TEMS vs SUN: 0,98
Analiza wrażliwości (scenariusz 4c)	Niezależny	Log-normalna	TEMS vs SUN: 0,98

3.2.3. Czas trwania terapii (TTD)

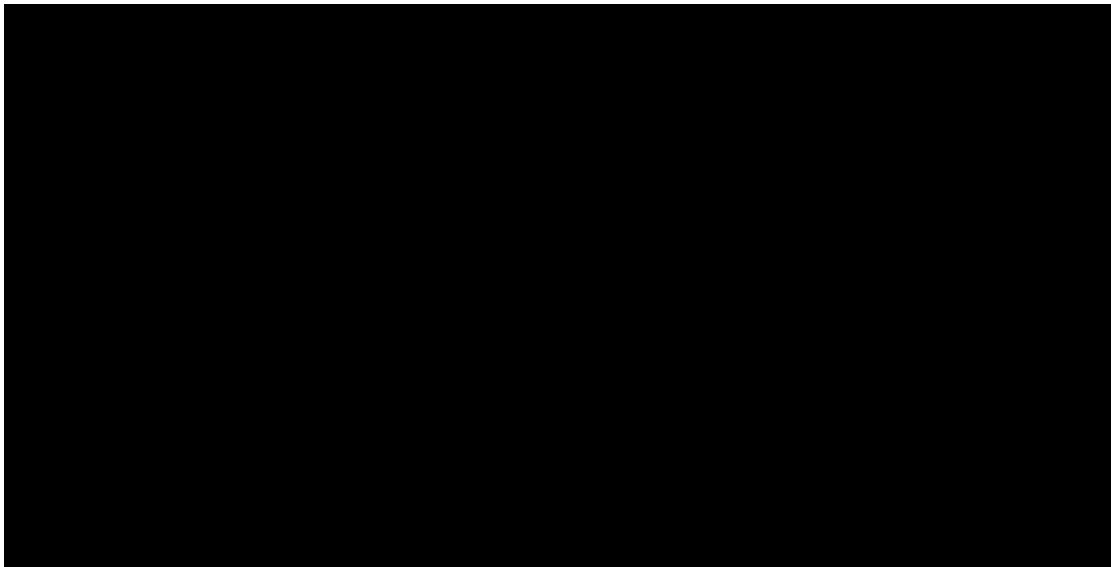
3.2.3.1. NIV + IPI vs SUN

Na podstawie przeprowadzonego testu chi-kwadrat odrzucono hipotezę o proporcjonalności hazardów ($p < 0,001$). Za odrzuceniem hipotezy przemawiają również: wizualna ocena logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu wskazująca, że krzywe te nie są równoległe i przecinają się oraz wykres reszt Schoenfelda wskazujący na malejący trend w czasie (Wykres 22, Wykres 23).

Wykres 22.
TTD – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu



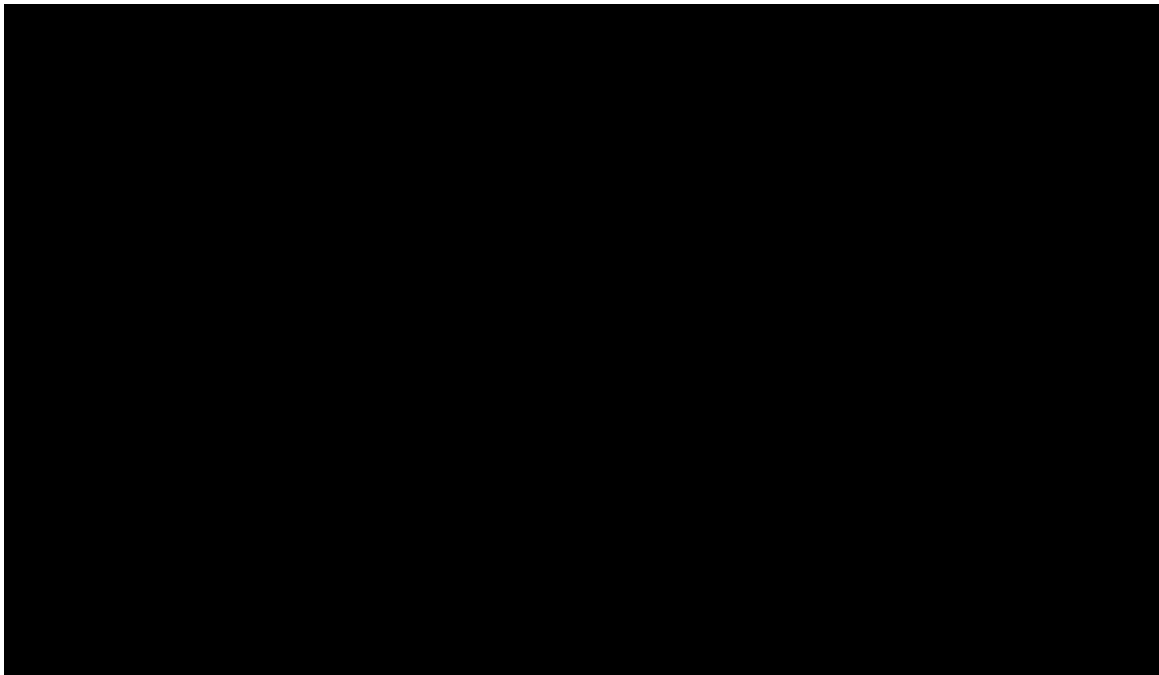
Wykres 23.
TTD – wykres reszt Schoenfelda



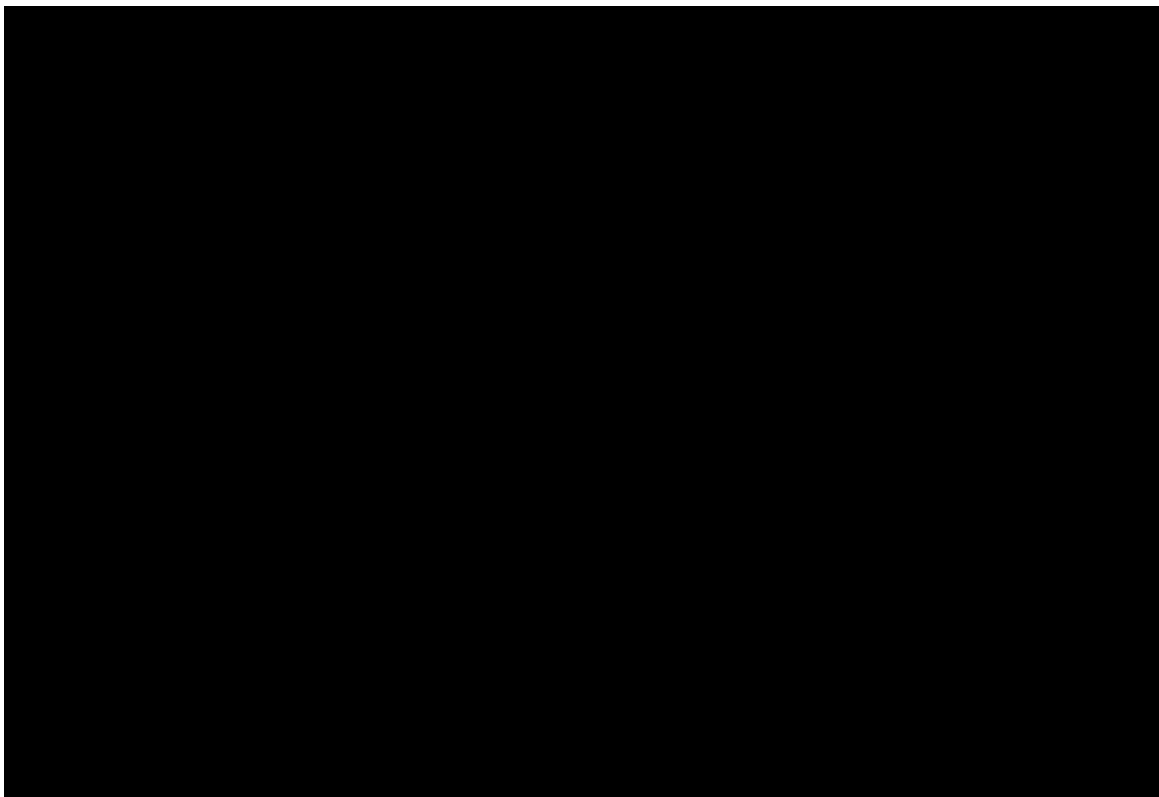
W konsekwencji dopasowano niezależnie krzywe do ramienia NIV + IPI i SUN.

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe dla NIV + IPI i SUN (Wykres 24, Wykres 25).

Wykres 24.
Krzywe TTD – NIV + IPI

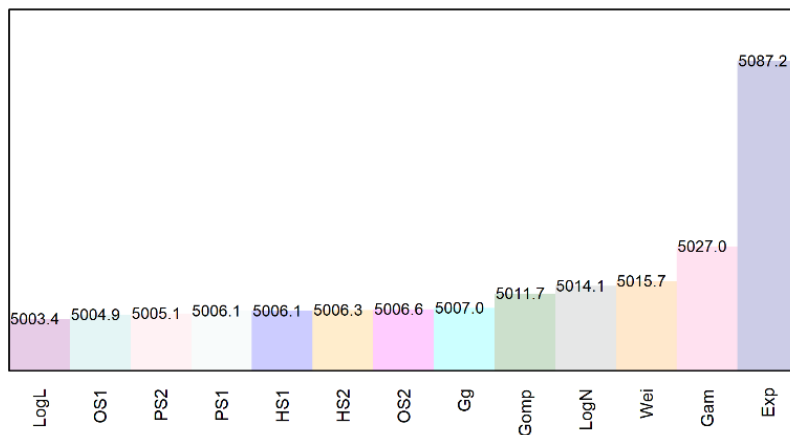


Wykres 25.
Krzywe TTD – SUN

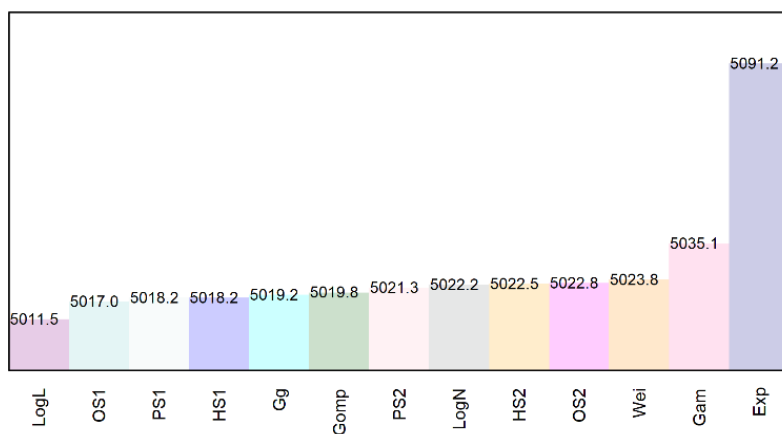


Na kolejnych wykresach zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych (Wykres 26, Wykres 27, Wykres 28, Wykres 29).

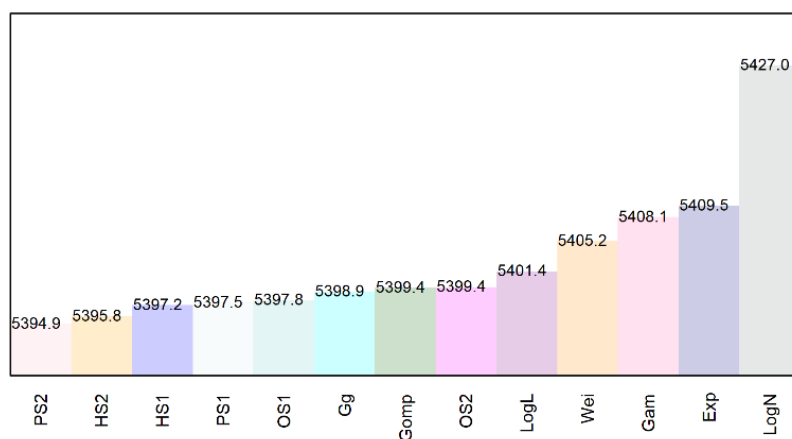
Wykres 26.
Czas trwania terapii – NIV + IPI – AIC



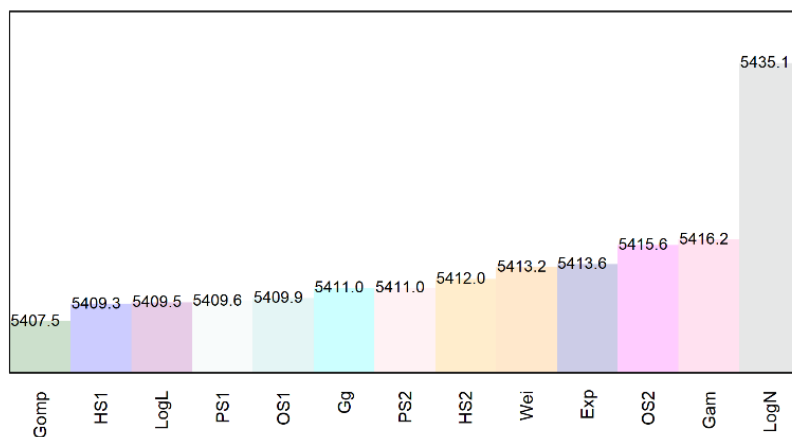
Wykres 27.
Czas trwania terapii – NIV + IPI – BIC



Wykres 28.
Czas trwania terapii – SUN – AIC



Wykres 29.
Czas trwania terapii – SUN – BIC



Najlepsze dopasowanie dla NIV + IPI uzyskano z zastosowaniem krzywej log-logistycznej i krzywej sklejanej proporcjonalnych szans o 2 węzłach i zastosowaniem krzywej sklejanej proporcjonalnych szans o 2 węzłach. Najlepsze dopasowanie dla SUN według kryterium AIC uzyskano z zastosowaniem krzywej sklejanej probitowej o 2 węzłach, natomiast według kryterium BIC z zastosowaniem krzywej Gomperta, co wskazuje na brak jednoznacznie najlepszego dopasowania dla krzywej TTD dla SUN.

W poniższej tabeli (Tabela 12) zestawiono mediany czasu terapii oraz roczne i 3-letnie prawdopodobieństwa kontynuacji terapii dla poszczególnych typów krzywej.

Tabela 12.
Czas trwania terapii – mediany czasu terapii i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii

Krzywa	NIV + IPI			SUN		
	Mediana czasu terapii [miesiące]	Roczne prawdop. kontynuacji terapii [%]	3-letnie prawdop. kontynuacji terapii [%]	Mediana czasu terapii [miesiące]	Roczne prawdop. kontynuacji terapii [%]	3-letnie prawdop. kontynuacji terapii [%]
CheckMate 214	7,3	■	■	6,0	■	■
Wykładnicza	■	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczna	■	■	■	■	■	■
Log-normalna	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Uogólniona gamma	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany hazardów – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany szans – 2 węzły	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy– 1 węzeł	■	■	■	■	■	■
Sklejany probitowy – 2 węzły	■	■	■	■	■	■

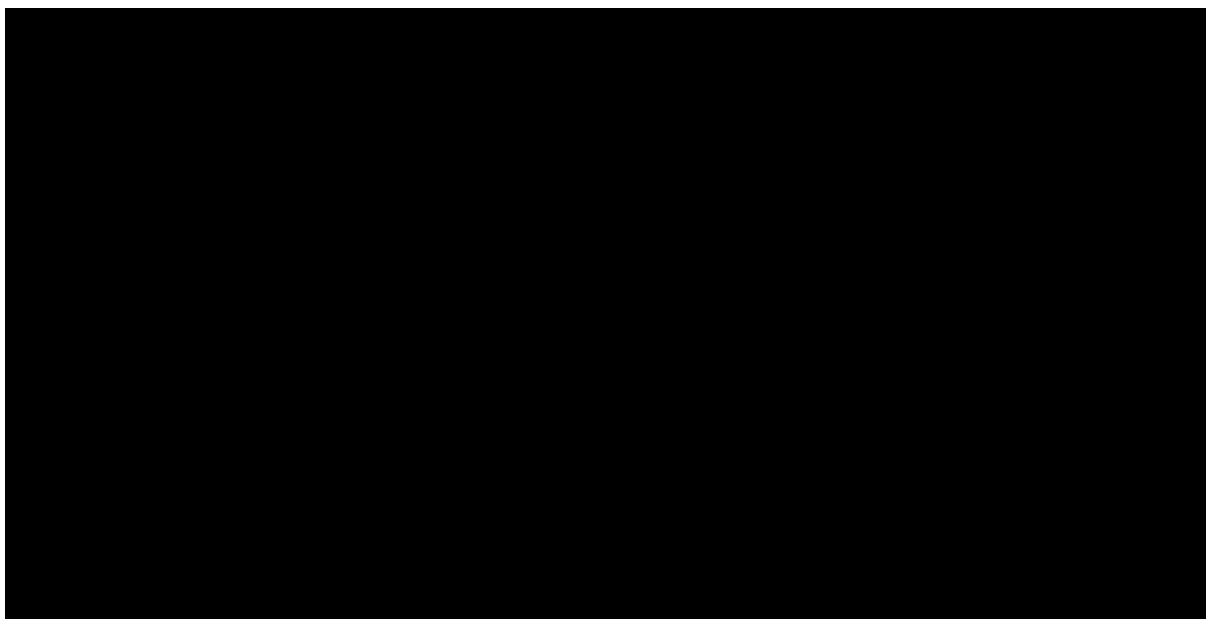
W ramieniu NIV + IPI najbardziej zbliżone mediany czasu terapii i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii do wyników badania CheckMate 214 uzyskano przy wykorzystaniu krzywej sklejanej proporcjonalnych hazardów o 1 węźle, krzywej sklejanej proporcjonalnych szans o 1 węźle i krzywej Gompertza.

W ramieniu SUN najbardziej zbliżone mediany czasu terapii i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii do wyników badania CheckMate 214 uzyskano przy wykorzystaniu krzywej log-logistycznej i krzywej sklejanej probitowej o 2 węzłach.

W analizie uwzględniono krzywe sklejane probitowe o 2 węzłach i krzywe log-logistyczne. Krzywe te cechują się zarówno bardzo dobrym dopasowaniem mierzonym przez parametry AIC i BIC jak również precyzyjnie odzwierciedlają mediany czasu terapii i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii wynikające z krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 214. Obydwie krzywe zwyżają 3-letnie prawdopodobieństwo kontynuacji terapii w ramieniu SUN. Niemniej jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów kontynuujących terapię SUN po 3 latach zwyżenie to nie wpływa istotnie na wyniki analizy. W analizie podstawowej uwzględniono krzywe sklejane probitowe o 2 węzłach, gdyż bardziej precyzyjnie odzwierciedlają 3-letnie prawdopodobieństwo kontynuacji terapii w ramieniu SUN. W analizie wrażliwości uwzględniono krzywe log-logistyczne.

Na poniższym wykresach zestawiono krzywe TTD przyjęte w analizie (Wykres 30).

Wykres 30.
Krzywe TTD uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN



3.2.3.2. NIV+ IPI vs TEMS

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano krzywych czasu trwania terapii dla TEMS.

Analiza przyczyn przerywania terapii SUN i TEMS w badaniach włączonych do analizy klinicznej (Tabela 13) wskazuje, że czas terapii TEMS jest bardziej zbliżony do PFS niż ma to miejsce w przypadku terapii SUN. W przypadku terapii SUN zdarzenia niepożądane stanowią wyższy odsetek przyczyn przerywania terapii w porównaniu do progresji niż w przypadku TEMS.

Tabela 13.
Przyczyny przerywania terapii SUN i TEMS w badaniach klinicznych

	SUN – CheckMate 214 [7, 8]	TEMS – Global ARCC [12]
Progresja choroby	68%	77%
Zdarzenia niepożądane	21%	8%
Inne	11%	16%

W konsekwencji, ze względu na brak możliwości precyzyjnego określenia czasu trwania terapii dla TEMS, utożsamiono krzywą TTD dla TEMS z krzywą PFS. W świetle powyższych obserwacji założenie to nie wpływa istotnie na wyniki analizy.

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

3.3.1. Przegląd systematyczny literatury

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed pod kątem użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w I linii leczenia. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2).

Do analizy włączono trzy publikacje: de Groot 2018 [13], Capri 2017 [14] oraz Thompson Coon 2010 [15] (Tabela 14). Publikacja Thompson Coon 2010 to analiza ekonomiczna dla leków stosowanych w RCC. W przypadku terapii I linii leczenia systemowego uwzględniono w niej dwa zestawy danych o jakości życia pacjentów w stanie bez progresji i po wystąpieniu progresji choroby: z badanie RCT porównującego temsyrolimus vs interferon wśród pacjentów z niekorzystnym rokowaniem oraz z badanie RCT porównującego sunitynib vs interferon wśród pacjentów z rokowaniem korzystnym lub pośrednim. Publikacja Capri 2017 opisuje analizę ekonomiczną porównującą sunitynib i pazopanib (PAZ) w I linii leczenia raka nerki. W analizie tej użyteczności dla stanów bez progresji oraz po progresji choroby w zależności od zastosowanego leczenia zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego COMPARZ. Publikacja de Groot 2018 raportuje dane z holenderskiego rejestru PERCEPTION obejmującego pacjentów z rakiem nerki we wszystkich stadiach zaawansowania. W publikacji de Groot 2018 zaprezentowano wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z przerzutowym rakiem nerki zdiagnozowanych w latach 2011-2013 w 3 regionach Holandii. Wyszczególniono również użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów bez progresji otrzymujących I linię leczenia oraz pacjentów po progresji choroby.

Tabela 14.
Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D odnalezione w ramach przeszukania systematycznego

Publikacja	Użyteczność stanu zdrowia		Źródło
	Brak progresji choroby	Progresja choroby	
de Groot 2018 [13]	0,76	0,66	Rejestr holenderski PERCEPTION
Capri 2017 [14]	Pazopanib	0,7089	Badanie kliniczne COMPARZ
	Sunitynib	0,6832	
Thompson Coon 2010 [15]	Rokowanie niekorzystne	0,60	Badanie RCT temsyrolimus vs interferon
	Rokowanie korzystne lub pośrednie	0,78	Badanie RCT sunitinib vs interferon

W analizie uwzględniono użyteczności z holenderskiego badania de Groot 2018 wyznaczone na podstawie rejestru pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. Pozostałe populacje raportują dane

uzyskane na podstawie badań randomizowanych ukierunkowanych na konkretne leki (pazopanib, sunitynib, temsyrolimus, interferon) i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

3.3.2. Dane z badania CheckMate 214

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia z badania rejestracyjnego CheckMate 214 [7, 8] (dane niepublikowane). W badaniu CheckMate 214 pomiaru użyteczności stanu zdrowia dokonywano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, co 3 tygodnie w fazie terapii skojarzonej, a następnie co 2 tygodnie w fazie monoterapii (dla pacjentów przyjmujących nivolumab) oraz co tydzień dla pacjentów przyjmujących sunitynib (z wyjątkiem tygodni, w których sunitynib nie był podawany). Po progresji pomiar użyteczności był wykonany na dwóch pierwszych wizytach kontrolnych, po czym co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie co 6 miesięcy.

Tabela 15.
Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D – CheckMate 214

Stan	NIV + IPI średnia (SE)	SUN średnia (SE)	Całą populacją średnia (SE)
Normy brytyjskie			
Brak progresji choroby			
Progresja choroby			
Normy polskie			
Brak progresji choroby			
Progresja choroby			

3.3.3. Dane uwzględnione w analizie

Ze względu na to, że użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu CheckMate 214 są wyznaczone za pomocą polskich norm (co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [2]), oraz wyznaczone w populacji stosującej leki, których dotyczy niniejsza analiza stwierdzono, że są to dane najbardziej wiarygodne, dlatego zostały wykorzystane w analizie podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED] sprawdzono w analizie wrażliwości jaki wpływ na wyniki będzie miało wykorzystanie użyteczności z odnalezionych publikacji.

Ze względu na istotne statystycznie różnice w użytecznościach stanów zdrowia dla NIV + IPI i SUN w analizie podstawowej uwzględniono wyższe wartości użyteczności dla NIV + IPI niż dla SUN. Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie użyteczności stanów zdrowia dla NIV + IPI i TEMS. W związku z tym dla TEMS przyjęto takie same wartości użyteczności jak dla SUN. Podobne podejście zastosowano w analizie dla NIV + IPI ocenianej przez NICE, gdzie przyjęto jednakowe użyteczności dla pazopanibu i sunitynibu pomimo braku danych o wyższości NI + IPI nad pazopanibem w zakresie jakości życia [18]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto jednakowe użyteczności stanów zdrowia dla NIV + IPI i SUN oraz TEMS.

W analizie wrażliwości testowano następujące warianty:

- jednakowe wartości użyteczności dla NIV + IPI i komparatorów na podstawie polskich norm,
- jednakowe wartości użyteczności dla NIV + IPI i komparatorów na podstawie brytyjskich norm,
- wartości użyteczności z badania de Groot 2018.

Podsumowanie przyjętych wariantów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie

	Brak progresji choroby	Progresja choroby
Analiza podstawowa (CheckMate 214 – polskie normy)		
Nivolumab + ipilimumab	■	■
Sunitynib	■	■
Temсыrolimus	■	■
Analiza wrażliwości (CheckMate 214 – jednakowe użyteczności, polskie normy)		
Nivolumab + ipilimumab	■	■
Sunitynib, temсыrolimus	■	■
Analiza wrażliwości (CheckMate 214 – jednakowe użyteczności, brytyjskie normy)		
Nivolumab + ipilimumab	■	■
Sunitynib, temсыrolimus	■	■
Analiza wrażliwości (de Groot 2018)		
Nivolumab + ipilimumab	0,76	0,66
Sunitynib, temсыrolimus	0,76	0,66

3.3.4. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu ekonomicznym. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z badania Swinburn 2010 [19] (biegunka, nudności, zmęczenie). W przypadku działań niepożądanych niewymienionych w publikacji (zapalenie płuc, wysypka,

zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginowej) przyjęto średni spadek użyteczności na podstawie pozostałych działań niepożądanych. Zgodnie z założeniem oryginalnego modelu dla spadku apetytu przyjęto spadek użyteczności równy 0 (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadek użyteczności stanów zdrowia dla działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności stanu zdrowia	Źródło
Biegunka	-0,261	Swinburn 2010 [19]
Zapalenie płuc	-0,240	Średnia użyteczności z działań uwzględnionych w Swinburn 2010
Nudności	-0,255	Swinburn 2010 [19]
Zmęczenie	-0,204	Swinburn 2010 [19]
Wysypka	-0,240	Średnia użyteczności z działań uwzględnionych w Swinburn 2010
Spadek apetytu	0,000	Założenie z oryginalnego modelu
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	-0,240	Średnia użyteczności z działań uwzględnionych w Swinburn 2010
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	-0,240	Średnia użyteczności z działań uwzględnionych w Swinburn 2010

Spadki użyteczności związane z epizodami działań niepożądanych mnożone są w modelu przez częstości i średnie czasy trwania i uwzględnione tylko w pierwszym cyklu modelu. Średnie czasy trwania zdarzeń określono na podstawie założeń oryginalnego modelu (Tabela 18).

Tabela 18.
Średnie czasy trwania zdarzeń niepożądanych

Działanie niepożądane	Czas trwania [tygodnie]	Źródło
Biegunka	3	CheckMate 214
Zapalenie płuc	1	CheckMate 214
Nudności	10	CheckMate 214
Zmęczenie	10	Założenie
Wysypka	12	Założenie
Spadek apetytu	–	CheckMate 214
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	4	CheckMate 214
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	4	CheckMate 214

3.4. Kolejne linie leczenia

W badaniu CheckMate 214 część pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas terapii 1. linii, stosowała kolejne linie terapii. Kolejne linie stosowało ■■■■ pacjentów z progresją podczas terapii NIV

+ IPI i [] pacjentów z progresją podczas terapii SUN. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w ramach kolejnych linii przyjęte w oryginalnym modelu (na podstawie badania CheckMate 214) zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia w badaniu CheckMate 214

Interwencja	Terapie stosowane w kolejnych liniach						
	NIV	SOR	CAB	AXI	EVE	PAZ	SUN
NIV + IPI	■	■	■	■	■	■	■
SUN	■	■	■	■	■	■	■

Część pacjentów stosowała więcej niż jedną interwencję w ramach kolejnych linii terapii, stąd suma odsetków jest wyższa niż 100%
SOR – sorafenib, CAB – kabozantynib, AXI – aksytynib, EVE - ewerolimus

Dla temsyrolimusu w oryginalnym modelu przyjęto takie same udziały terapii w kolejnych liniach jak w przypadku sunitynibu.

Model dostosowywany w ramach niniejszej analizy umożliwia uwzględnienie kosztów kolejnych linii terapii. Jednocześnie nie uwzględniono bezpośrednio efektywności kolejnych linii terapii. Efektywność została natomiast uwzględniona w sposób pośredni, poprzez wpływ na OS. Przeżycie całkowite raportowane w badaniu (i ekstrapolowane w niniejszej analizie) odzwierciedla efekt terapii pierwszej linii oraz efekt terapii w kolejnych liniach.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do terapii dla poszczególnych interwencji w ramach programu lekowego B.10 nie wszystkie stosowane w badaniu CheckMate 214 terapie mogą być zastosowane w ramach kolejnych linii terapii w Polsce. Sunitynib może być stosowany tylko w ramach pierwszej linii terapii, natomiast sorafenib (SOR) i pazopanib w ramach drugiej linii mogą być stosowane tylko w przypadku wcześniejszego leczenia z zastosowaniem cytokin.

Pacjenci stosujący w pierwszej linii sunitynib mogą zgodnie z kryteriami programu lekowego B.10. w kolejnej linii zastosować: ewerolimus (EVE), aksytynib (AXI), kabozantynib (CAB) lub nivolumab. Ponadto w przypadku zastosowania w drugiej linii aksytynibu, w kolejnej (trzeciej) linii mogą zastosować kabozantynib.

W przypadku terapii temsyrolimusem brak jest możliwości zastosowania innej terapii w kolejnej linii leczenia.

Aktualne kryteria programu lekowego B.10. wskazują, że w przypadku ewentualnej terapii NIV + IPI w pierwszej linii nie będzie możliwości zastosowania żadnej z dostępnych w programie lekowym interwencji w ramach drugiej linii. Niemniej jednak w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem wydaje się prawdopodobna modyfikacja obecnych kryteriów terapii drugiej linii w przyszłości w celu umożliwienia pacjentom stosowania skutecznego leczenia po niepowodzeniu NIV + IPI (w przypadku objęcia refundacją tego schematu). Podobna modyfikacja kryteriów (w zakresie możliwości zastosowania kabozantynibu w 3. linii po nivolumabie oraz nivolumabu w 3. linii) została niedawno

pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości AOTMiT [20]. Ponadto, w analizie dla NIV + IPI przedłożonej NICE [18] eksperci kliniczni wskazali jako potencjalne terapie stosowane w kolejnej linii po NIV + IPI kabozantynib i aksytynib (Tabela 20). Należy przy tym zaznaczyć, że stosowanie aksytynibu i kabozantynibu po NIV + IPI miałyby charakter wskazania *off-label* jako, że aksytynib może być zgodnie z ChPL [21] stosowany po terapii sunitynibem lub cytokiną, natomiast kabozantynib po terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Wyniki badania CheckMate 214 wskazują, że stosowanie kolejnych linii terapii po NIV + IPI stanowi skuteczną terapię [22], co potwierdza zasadność potencjalnej modyfikacji kryteriów programu lekowego w zakresie umożliwienia pacjentom stosowania kolejnych linii po schemacie NIV + IPI.

Tabela 20.
Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia – opinia ekspertów (NICE 2018)

Interwencja	Terapie stosowane w kolejnych liniach						
	NIV	SOR	CAB	AXI	EVE	PAZ	SUN
NIV + IPI	0%	0%	50%	50%	0%	0%	0%
SUN	75%	0%	25%	0%	0%	0%	0%

W konsekwencji w analizie podstawowej w ramach kosztów kolejnych linii terapii po NIV + IPI uwzględniono kabozantynib i aksytynib, natomiast w ramach kosztów kolejnych linii terapii po SUN uwzględniono ewerolimus, niwolumab, kabozantynib i aksytynib. W ramach analizy wrażliwości dla porównania NIV + IPI z SUN testowano następujące warianty:

- brak uwzględnienia kosztów kolejnych linii,
- udziały po SUN jak w analizie podstawowej, brak uwzględnienia kolejnej linii po NIV + IPI (podejście zgodne z aktualnymi kryteriami refundacyjnymi w programie lekowym B.10, jednak w wariantcie tym nie uwzględniono korekty dla krzywej OS dla NIV + IPI ze względu na brak stosownych danych, zatem efektywność NIV + IPI jest zawyżona względem przyjętych kosztów).

W przypadku pacjentów z niekorzystnym rokowaniem (porównanie NIV + IPI vs TEMS) nie uwzględniono możliwości terapii w ramach kolejnej linii zarówno po NIV + IPI jak i TEMS. Obecnie w programie lekowym B.10 brak jest leków, które mogłyby być stosowane u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w ramach 2. linii po NIV + IPI lub TEMS. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku porównania NIV + IPI vs TEMS wyniki dotyczące OS są zawyżone. Krzywa dla OS w przypadku NIV + IPI uwzględnia leczenie w kolejnych liniach w sposób bezpośredni, natomiast w przypadku TEMS przeszacowanie krzywej OS przenosi się ze względu na pośredni charakter porównania poprzez HR. Niemniej jednak, w ramach analiz wrażliwości dla OS testowano wariant, w którym przyjęto krzywą OS (sklejaną proporcjonalnych hazardów o 1 węźle) prognozującą niższe przeżycie dla NIV + IPI niż wynikające z krzywej przyjętej w analizie podstawowej (log-normalnej), por. rozdz. 3.2.2.1. Wariant ten odzwierciedla niższe przeżycie w przypadku pacjentów z rokowaniem niekorzystnym, u których w polskich warunkach nie ma możliwości zastosowania kolejnej linii terapii.

W poniższej tabeli podsumowano założenia przyjęte w niniejszej analizie w zakresie udziału poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia (Tabela 21).

Tabela 21.
Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia – dane przyjęte w analizie

Wariant	Interwencja	Terapie stosowane w kolejnych liniach						
		NIV	SOR	CAB	AXI	EVE	PAZ	SUN
Porównanie NIV + IPI vs SUN								
Analiza podstawowa ^a	NIV + IPI	0%	0%	40%	60%	0%	0%	0%
	SUN	45%	0%	12%	28%	15%	0%	0%
Analiza wrażliwości (wariant 9a)	NIV + IPI	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	SUN	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Analiza wrażliwości (wariant 9b)	NIV + IPI	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	SUN	45%	0%	12%	28%	15%	0%	0%
Porównanie NIV + IPI vs TEMS								
Analiza podstawowa	NIV + IPI	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	TEMS	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

a) dane z CheckMate 214 przeskalowane do interwencji (potencjalnie) stosowanych w Polsce

W celu oszacowania kosztów terapii stosowanych w kolejnych liniach niezbędne było również określenie średniego czasu trwania terapii w kolejnych liniach. Średni czas trwania terapii dla poszczególnych leków określono zgodnie z danymi przyjętymi w oryginalnym modelu (Tabela 22).

Tabela 22.
Średni czas terapii w kolejnych liniach

Interwencja	Średni czas przeżycia bez progresji [miesiące]
NIV	■
CAB	■
AXI	■
EVE	■

Średnie czasy terapii w kolejnych liniach wynikający z udziałów poszczególnych terapii oraz średnich czasów przeżycia bez progresji zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Średni czas terapii w kolejnych liniach po porównywanych interwencjach

Terapia w pierwszej linii	Średni czas terapii w kolejnych liniach [dni]
NIV + IPI	■
SUN	■
TEMS	■

3.5. Śmiertelność naturalna

W celu określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [23] za 2017 rok. Dane te zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,004460	0,003610	51	0,007240	0,002720
1	0,000280	0,000230	52	0,007970	0,003010
2	0,000190	0,000150	53	0,008770	0,003340
3	0,000130	0,000100	54	0,009640	0,003700
4	0,000100	0,000080	55	0,010590	0,004090
5	0,000090	0,000080	56	0,011610	0,004520
6	0,000090	0,000080	57	0,012700	0,004990
7	0,000090	0,000080	58	0,013860	0,005500
8	0,000090	0,000070	59	0,015090	0,006050
9	0,000090	0,000070	60	0,016400	0,006650
10	0,000100	0,000070	61	0,017780	0,007300
11	0,000100	0,000080	62	0,019220	0,008010
12	0,000110	0,000100	63	0,020730	0,008770
13	0,000130	0,000120	64	0,022310	0,009600
14	0,000170	0,000140	65	0,023940	0,010480
15	0,000220	0,000160	66	0,025650	0,011430
16	0,000320	0,000190	67	0,027410	0,012430
17	0,000450	0,000220	68	0,029260	0,013500
18	0,000590	0,000240	69	0,031210	0,014630
19	0,000710	0,000260	70	0,033290	0,015850
20	0,000800	0,000260	71	0,035550	0,017180
21	0,000850	0,000250	72	0,038060	0,018660
22	0,000880	0,000240	73	0,040860	0,020350
23	0,000900	0,000230	74	0,044040	0,022320
24	0,000930	0,000230	75	0,047650	0,024640
25	0,000970	0,000230	76	0,051740	0,027410
26	0,001010	0,000250	77	0,056350	0,030680
27	0,001050	0,000260	78	0,061480	0,034540
28	0,001090	0,000280	79	0,067150	0,039030
29	0,001140	0,000310	80	0,073320	0,044200
30	0,001210	0,000330	81	0,079990	0,050050

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
31	0,001280	0,000350	82	0,087130	0,056590
32	0,001360	0,000380	83	0,094740	0,063810
33	0,001450	0,000410	84	0,102800	0,071710
34	0,001540	0,000450	85	0,111350	0,080290
35	0,001650	0,000500	86	0,120410	0,089550
36	0,001770	0,000550	87	0,130010	0,099490
37	0,001910	0,000600	88	0,140240	0,110180
38	0,002070	0,000670	89	0,151160	0,121640
39	0,002250	0,000750	90	0,162720	0,133890
40	0,002460	0,000840	91	0,175250	0,147100
41	0,002700	0,000940	92	0,188510	0,161200
42	0,002980	0,001050	93	0,202500	0,176200
43	0,003290	0,001180	94	0,217220	0,192120
44	0,003640	0,001310	95	0,232680	0,208940
45	0,004020	0,001460	96	0,248860	0,226660
46	0,004440	0,001630	97	0,265750	0,245260
47	0,004900	0,001810	98	0,283340	0,264730
48	0,005410	0,002000	99	0,301620	0,285040
49	0,005960	0,002220	100	0,320540	0,306130
50	0,006570	0,002460		–	

3.6. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) występujących wśród pacjentów leczonych przyjęto zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu i określono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla poszczególnych interwencji:

- CheckMate 214 [7, 8] dla NIV + IPI i SUN,
- Global ARCC [12] dla TEMS.

Uwzględniono działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w ramieniu NIV + IPI (podejście konserwatywne). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenie niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 25).

Tabela 25.
Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu

Zdarzenie	NIV + IPI	SUN	TEMS
Zmęczenie	4,4%	9,5%	–

Zdarzenie	NIV + IPI	SUN	TEMS
Biegunka	3,8%	5,8%	1%
Zmniejszenie apetytu	1,3%	1,1%	–
Wysypka	1,6%	0,0%	4%
Nudności	1,5%	1,3%	2%
Zapalenie płuc	1,1%	0,0%	–
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	3,7%	1,3%	–
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	5,1%	1,7%	1%

Koszty i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących poszczególne interwencje. Oznacza to, że całkowity koszt leczenia epizodu działania niepożądanego pomnożony jest przez częstość i uwzględniony tylko w pierwszym cyklu modelu. Analogicznie spadek użyteczności związany z epizodem działania niepożądanego mnożony jest przez częstość i uwzględniony tylko w pierwszym cyklu modelu.

Ponadto, w modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych w kolejnych liniach leczenia. Uwzględniono przy tym jedynie te zdarzenia, które zostały też uwzględnione w ramach pierwszej linii leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenie niepożądane uwzględnione w kolejnych liniach (Tabela 26).

Tabela 26.
Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu – kolejne linie terapii

Zdarzenie	NIVI	EVE	AXI
Zmęczenie	2,7%	4,6%	14,5%
Biegunka	1,2%	1,3%	11,1%
Zmniejszenie apetytu	–	–	–
Wysypka	0,5%	0,8%	0,3%
Nudności	0,4%	1,6%	3,1%
Zapalenie płuc	1,5%	4,1%	0,0%
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	3,2%	0,8%	0,0%
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	3,2%	0,8%	0,0%

Źródło: CheckMate 025 [24], AXIS [25]

3.7. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków określono na podstawie aktualnie obowiązującego programu lekowego oraz propozycji programu lekowego dla NIVO + IPI. W poniższej tabeli zestawiono przyjęte założenia dotyczące dawkowania (Tabela 27). Nivolumab w fazie monoterapii może być stosowany w dwóch schematach dawkowania:

- 240 mg co 2 tygodnie,
- 480 mg co 4 tygodnie.

W badaniu CheckMate 214 w fazie monoterapii niwolumab stosowany był co 2 tygodnie, zatem taki schemat (240 mg co 2 tygodnie) przyjęto w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym dawkowanie niwolumabu w fazie monoterapii odbywa się w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Wariant ten wpływa jedynie na koszty terapii (mniejsza liczba podań oraz wyższe koszty leku ze względu na podanie „z góry” wyższej dawki), natomiast założono, że schemat dawkowania nie wpływa na efekty terapii (gdyż wielkość dawki w 4-tygodniowych przedziałach czasowych jest jednakowa niezależnie od wariantu, różnica dotyczy jedynie rozłożenia dawek w czasie).

Tabela 27.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania	
Pierwsza linia terapii					
NIV – faza leczenia skojarzonego	IV	3	mg / kg	Raz na 3 tygodnie	
NIV – faza monoterapii	Analiza podstawowa	IV	240	mg	Raz na 2 tygodnie
	Analiza wrażliwości	IV	480	mg	Raz na 4 tygodnie
IPI – faza leczenia skojarzonego	IV	1	mg / kg	Raz na 3 tygodnie	
SUN	PO	50	mg	Raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, następnie 14 dni przerwy	
TEMS	IV	25	mg	Raz na tydzień	
Kolejne linie terapii					
NIV (monoterapia)	IV	240	mg	Raz na 2 tygodnie	
CAB	PO	60	mg	Raz na dobę	
AXI	PO	5	mg	2 razy na dobę	
EVE	PO	10	mg	Raz na dobę	

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

Niwolumab i ipilimumab



Tabela 28.
Koszt preparatu Opdivo® i Yervoy®

Preparat	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Opdivo®	40 mg	██████	██████	██████	██████
	100 mg	██████	██████	██████	██████
Yervoy®	50 mg	██████	██████	██████	██████
	200 mg	██████	██████	██████	██████

Tabela 29.
Cena nivolumabu i ipilimumabu

Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa	Cena za 1 mg	Koszt za dawkę
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████

Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa	Cena za 1 mg	Koszt za dawkę

Sunitynib, temsyrolimus

Ceny preparatów zawierających sunitynib i temsyrolimus ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. [26]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Ceny SUN i TEMS

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]
Sunitinibum	5909990079377	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps.	5 340,36	5 607,38	5 607,38
Sunitinibum	5909990079384	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps..	10 680,72	11 214,76	11 214,76
Sunitinibum	5909990079391	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps.	21 361,45	22 429,52	22 429,52
Temsirolimusum	5909990080663	Torisel, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiolka 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka 2,2 ml rozcieńczalnika	2 932,01	3 078,61	3 078,61

Koszty tygodniowego cyklu leczenia powyższymi lekami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty komparatorów przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [27].

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 12.2017 – 11.2018 [27].

W opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [27]. Uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 12.2017 – 11.2018).

Tabela 31.
Koszt terapii SUN i TEMS

Substancja	Wariant	Dawkowanie	Dawka na podanie [mg]	Dawka tygodniowa [mg]	Koszt za mg	Tygodniowy koszt terapii
SUN	Bez RSS	50 mg raz na dobę	50	233,33 ^a	16,02 zł	3 738,25 zł
	Z RSS				8,44 zł	1 969,45 zł
TEMS	Bez RSS	25 mg co tydz.	25	25	102,62 zł	2 565,51 zł
	Z RSS				24,57 zł	614,24 zł

a) 7 dni * 50 mg * 4/6 - zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia (por. rozdz. 3.7)

3.8.2. Koszty podania leków

Niwolumab oraz temsyrolimus podaje się pacjentom w formie wlewu dożylnego, zgodnie z informacją dotyczącą podawania leku powinno się ono odbywać pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z powyższym koszt podania w analizie wyznaczono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [28]. Pozostałe leki uwzględnione w analizie, w tym sunitynib przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (por. rozdz. 3.8.3) dlatego też nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków.

Tabela 32.
Koszty podania temsyrolimusu i niwolumabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Koszty podania leków przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszty podania leków

Terapia	Koszt podania
Pierwsza linia terapii	
NIV + IPI – faza leczenia skojarzonego	486,72 zł
NIV – faza monoterapii	486,72 zł
SUN	0,00 zł

Terapia	Koszt podania
TEMS	486,72 zł
Kolejne linie terapii	
NIV (monoterapia)	486,72 zł
CAB	0,00 zł
AXI	0,00 zł
EVE	0,00 zł

3.8.3. Koszt monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ [28]). Koszt rocznego ryczału za diagnostykę dla terapii niwolumabem oraz komparatorami określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki*. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 1 zł. Łączny roczny koszt monitorowania pacjenta wynosi 3 199 zł (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	3 199	1 zł	3 199 zł

Koszt monitorowania terapii na tygodniowy cykl przyjęty w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty monitorowania terapii – koszty tygodniowe

Kategoria	Koszt tygodniowy
Monitorowanie terapii w programie lekowym	61,31 zł

3.8.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka,
- ogólne zapalenie płuc,
- nudności,
- zmęczenie,
- wysypka,

- spadek apetytu,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej.

W analizie przyjęto, że część przypadków zdarzeń niepożądanych wymaga hospitalizacji (ogólne zapalenie płuc, wysypka). Koszty hospitalizacji oszacowano na podstawie kosztów jednostkowych raportowanych przez NFZ [29]. Koszty związane z występowaniem biegunki i nudności zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [30].

3.8.4.1. Ogólne zapalenie płuc

W przypadku ogólnego zapalenia płuc koszt leczenia przyjęto na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2016 (najświeższe dostępne dane) określonych dla trzech grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie tego zdarzenia niepożądanego [29]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Przyjęty w analizie koszt leczenia ogólnego zapalenia płuc

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 roku
D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	46 694	4 451,66 zł
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	2 598,19 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 741,67 zł
Średnia ważona:	3 436,98 zł	

3.8.4.2. Biegunka, nudności

Koszty wystąpienia biegunki i nudności oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [30]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2018 [31]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt leczenia biegunki i nudności

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	2 945,85 zł
Nudności	2 860,00 zł	2 945,85 zł

3.8.4.3. Wysypka

W przypadku wystąpienia wysypki koszt leczenia przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP, który zaczerpnięto ze Statystyk JGP za 2016 rok [29]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt leczenia wysypki

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość hospitalizacji
Wysypka	J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	1 077,35 zł

3.8.4.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 39) zestawiono koszty leczenia AE w trybie hospitalizacji przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 39.
Koszty leczenia AE – hospitalizacje

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji
Ogólne zapalenie płuc	3 436,98 zł
Biegunka	2 945,85 zł
Nudności	2 945,85 zł
Wysypka	1 077,35 zł

Przyjęto, że pozostałe działania niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów. Ostatecznie, w wyniku kompilacji oszacowanych kosztów i częstości hospitalizacji uzyskano koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt zdarzenia
Ogólne zapalenie płuc	3 436,98 zł
Biegunka	2 945,85 zł
Nudności	2 945,85 zł
Wysypka	1 077,35 zł
Zmęczenie	0 zł
Spadek apetytu	0 zł
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0 zł
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	0 zł

3.8.5. Koszty po progresji choroby

W przypadku wystąpieniu progresji choroby pacjent spełnia kryterium wykluczenia z programu lekowego, a monitorowanie jego stanu zdrowia nie może być rozliczane w ramach tegoż programu. W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* [28] (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt monitorowania pacjentów po progresji

	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów po progresji	61,31 zł

Dodatkowo na podstawie analizy ekonomicznej dla aksytynibu [32] przyjęto, że raz na 2 miesiące 10% pacjentów będzie wymagało jednodniowej hospitalizacji oraz 20% pacjentów – przetoczenia krwi.

Założono, że hospitalizacja będzie przeprowadzona w ramach grupy JGP L08 *Nowotwory nerek i dróg moczowych*. Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [33].

Tabela 42.
Koszt hospitalizacji po progresji

Kod grupy	Nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Koszt punktu	Koszt hospitalizacji
L08	Nowotwory nerek i dróg moczowych	5.51.01.0011008	1 893	1 zł	1 893 zł

Na podstawie analizy przeprowadzonej dla aksytynibu [32] przyjęto założenie, że pacjent otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie Zarządzenia Nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ [33] (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa ^a	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt świadczenia
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	1 zł	186,00 zł	2	372,00 zł

a) za jednostkę

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się (poza rozliczeniem wykorzystanych jednostek koncentratu krwi) również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt procedury
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1 zł	270,00 zł

Łączny koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych przypadający na pacjenta wynosi 642,00 zł.

Średni koszt tygodniowy na pacjenta uwzględniający hospitalizację po progresji i przetoczenie krwi przedstawiono poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty związane z hospitalizacją po progresji i przetoczeniem krwi

Świadczenie	Koszt świadczenia	Liczba zdarzeń na 30 dni	Odsetek pacjentów	Koszt tygodniowy
Hospitalizacja	1 893 zł	0,5	10%	22,09 zł
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych wraz z hospitalizacją związaną z przetoczeniem krwi	642,00 zł	0,5	20%	14,98 zł
Razem				37,07 zł

Łączny koszt 1 pacjenta po progresji choroby wynosi 98,37 zł na tydzień (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty po progresji choroby

Świadczenie	Koszt dla 1 pacjenta / tydzień
Hospitalizacja	22,09 zł
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych wraz z hospitalizacją związaną z przetoczeniem krwi	14,98 zł
Monitorowanie stanu zdrowia	61,31 zł
Razem	98,37 zł

3.8.6. Koszty kolejnych linii terapii

W analizie uwzględniono leczenie kolejnych linii po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii NDRP. Zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.4 w kolejnych liniach terapii stosowane są:

- niwolumab,
- ewerolimus,
- aksytynib,
- kabozantynib.

Koszt niwolumabu przedstawiono w rozdz. 3.7.

Ceny preparatów zawierających ewerolimus, aksytynib i kabozantynib ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. [26]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach terapii uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]
Everolimusum	5909990711567	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	12 088,44	12 692,86	4 252,50
Everolimusum	5909990711598	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	16 159,18	16 967,14	8 505,00
Everolimusum	5909991383596	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	8 100,00	8 505,00	8 505,00
Everolimusum	5909991383565	Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	4 050,00	4 252,50	4 252,50
Everolimusum	5909991383480	Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	30 szt.	2 025,00	2 126,25	2 126,25
Axitinibum	5909991004460	Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	17 236,80	18 098,64	18 098,64
Axitinibum	5909991004439	Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 tabl.	3 448,44	3 620,86	3 620,86
Cabozantinibum	3582186003961	Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg	30 tabl.	30 412,80	31 933,44	31 933,44
Cabozantinibum	3582186003954	Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	30 412,80	31 933,44	31 933,44
Cabozantinibum	3582186003947	Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	30 412,80	31 933,44	31 933,44

Koszty tygodniowe w cyklu leczenia powyższymi lekami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty leków przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [27].

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 12.2017 – 11.2018 [27].

W opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb

zrefundowanych jednostek leków zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [27]. Uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 12.2017 – 11.2018).

Tabela 48.
Koszt terapii EVE, AXI, CAB, NIV w kolejnych liniach leczenia

Substancja	Wariant	Dawkowanie	Dawka na podanie [mg]	Dawka tygodniowa [mg]	Koszt za mg	Tygodniowy koszt terapii
EVE	Bez RSS	10 mg raz na dobę	10	70	28,35 zł	1 984,50 zł
	Z RSS				28,35 zł ^a	1 984,50 zł
AXI	Bez RSS	5 mg dwa razy na dobę	10	70	64,64 zł	4 524,66 zł
	Z RSS				35,78 zł	2 504,64 zł
CAB	Bez RSS	60 mg raz na dobę	60	420	17,74 zł	7 451,14 zł
	Z RSS				7,87 zł	3 307,30 zł
NIV	Bez RSS	240 mg co 2 tygodnie	240	120	██████	██████
	Z RSS				██████	██████

a) Od 1. marca 2019 na liście leków refundowanych wszedł nowy preparat ewerolimusu, co spowodowało zmniejszenie limitu finansowania. Cena wynikająca z DGL jest wyższa niż cena z Obwieszczenia Ministra Zdrowia, zatem założono, że cena z RSS dla ewerolimusu będzie taka sama jak cena bez RSS na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

W ramach kolejnej linii terapii uwzględniono również koszty podania leków (por. rozdz. 3.8.2) oraz koszty zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.6 i 3.8.4). Nie uwzględniono kosztów monitorowania ze względu na sposób naliczania kosztów monitorowania opisany w rozdz. 3.8.5 – stały koszt monitorowania po progresji. Przyjęcie dodatkowego kosztu monitorowania w związku z terapią spowodowałoby podwójne naliczanie kosztów.

Tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszty leków kolejnych linii leczenia

Terapia kolejnej linii	Wariant	Tygodniowy koszt leku ^a
EVE	Bez RSS	1 984,50 zł
	Z RSS	1 984,50 zł
AXI	Bez RSS	4 524,66 zł
	Z RSS	2 504,64 zł
CAB	Bez RSS	7 451,14 zł
	Z RSS	3 307,30 zł
NIV	Bez RSS	██████
	Z RSS	██████

a) koszt leku + koszt podania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.4 i 3.7) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii w zależności od terapii stosowanej w pierwszej linii.

Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja	z RSS	bez RSS
NIV + IPI (porównanie z SUN)	██████████	██████████
NIV + IPI (porównanie z TEMS)	0 zł	0 zł
SUN	██████████	██████████
TEMS	0 zł	0 zł

3.8.7. Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)

U wszystkich pacjentów w momencie przejścia do stanu „zgon” naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego.

Na podstawie Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [34], przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*. Średni koszt osobodnia tych świadczeń został określony na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [35]. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 72/2012 [36] dotyczącej leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przyjęto, że średnia długość pobytu w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym.

Na koszty leczenia u schyłku życia składają się koszty opieki oraz koszty stosowanych leków przeciwbólowych. W przypadku hospicjum stacjonarnego koszt leków wliczony jest w koszt pobytu. W związku z powyższym dodatkowe koszty leków przeciwbólowych oraz związane z ich stosowaniem wizyty w poradni medycyny paliatywnej naliczono w przypadku pacjentów pozostających w hospicjum domowym. Aktualną praktyką w leczeniu bólu nowotworowego jest użycie leków opioidowych. Ze względu na bardzo dużą liczbę dostępnych refundowanych preparatów opioidowych oraz różne schematy dawkowania ciężko określić koszt ich stosowania. Do wyceny kosztu leków przeciwbólowych stosowanych przez pacjentów z nowotworem w leczeniu paliatywnym wykorzystano dane z analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 186/2016 dotyczącej leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [9], w której wykorzystano opracowanie wtórne opracowane przez EAPC (*European Association for Palliative Care*) w którym opisano między innymi miesięczny koszt

najczęściej stosowanych leków opioidowych w Polsce. Raportowane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Koszt leków przeciwbólowych stosowanych w opiece paliatywnej

Grupa leków	Miesięczny koszt (dane z 2005 roku)	Miesięczny koszt po uwzględnieniu inflacji
Morphine SR	€16,00	64,41 zł
Fentanyl TTS	€75,00	301,91 zł
Morphine PO	€45,00	181,14 zł
Średnia	€45,33	182,48 zł

Koszty podanych substancji przeliczono na walutę krajową według średniego dziennego kursu Narodowego Banku Polskiego w roku 2005 dla pary walut EUR/PLN [37]. Dane z raportu dotyczą sytuacji w 2005 roku. Z tego względu konieczne było przeskalowanie raportowanych wartości na wartości bieżące (rok 2018). Przeskalowanie przeprowadzono przy uwzględnieniu współczynnika inflacji wyznaczonego w oparciu o roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [31].

Leki stosowane przez pacjentów przepisywane są w poradni medycyny paliatywnej. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 42/2013 [38] dotyczącej leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przyjęto, że pacjent odbywa 2 wizyty w miesiącu związane z odebraniem recepty na leki przeciwbólowe. Jednorazowy koszt wizyty określono na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [35].

Oszacowany przy powyższych założeniach koszt leczenia pacjentów u schyłku życia przedstawiono poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszt leczenia u schyłku życia

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Koszt osobodnia	323,86 zł	53,09 zł	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [34]; Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2018 roku [35]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Votrient (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) [36]
Koszt całkowity pobytu	6 153,35 zł	2 983,76 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie
Miesięczny koszt stosowania leków przeciwbólowych	Koszt wliczony w wycenę świadczenia	232,88 zł	Analiza ekonomiczna dla Opdivo (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) [9], dane GUS [31]

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Liczba wizyt w poradni medycyny paliatywnej	-	2 wizyty w miesiącu	Analiza kosztów efektywności dla Temsyrolimus (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) [38]
Koszt wizyty w poradni	-	52,56 zł	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [34]; Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2018 roku [35]
Koszt całkowity	6 153,35 zł	3 607,86 zł	-
Średni koszt leczenia u schyłku życia	4 447,87 zł		-
Koszt tygodniowy	2 267,02 zł	449,38 zł	-
Średni koszt tygodniowy	1 049,20 zł		-

4. Wyniki

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.4. Oszczędności związane z kolejną linią terapii

[Redacted]

[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 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]		

4.5. Wyniki w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 76.
Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont (dożywni)	■ (rozdz. 2.6)	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej. Jako alternatywny wariant przyjęto medianę czasu przeżycia w ramieniu NIV + IPI.
3a	Przeżycie wolne od progresji: krzywe sklejane proporcjonalnych szans o 2 węzłach	Krzywe sklejane proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej PFS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
3b	HR dla TEMS vs SUN: 1,67	Krzywe uogólnione gamma	
4a	Przeżycie całkowite	Krzywe sklejane proporcjonalnych szans o 1 węźle	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej OS na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
4b	Model zależny, krzywe log-normalne	Krzywe sklejane proporcjonalnych hazardów o 1 węźle	
4c	HR dla TEMS vs SUN: 0,98	Model niezależny, krzywe log-normalne	
5	Krzywe czasu trwania terapii krzywe sklejane probitowe o 2 węzłach	Krzywe log-logistyczne	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej TTD na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowanie
6a	Użyteczności (dane z CheckMate 214, polskie normy, Tabela 16)	CheckMate 214 – jednakowe użyteczności, polskie normy (Tabela 16)	Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla RCC, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych.
6b		CheckMate 214 – jednakowe użyteczności, brytyjskie normy (Tabela 16)	
6c		de Groot 2018 (Tabela 16)	
7	Dawkowanie NIV w fazie monoterapii (240 mg co 2 tygodnie, rozdz. 3.7)	480 mg co 2 tygodnie (rozdz. 3.7)	Zgodnie z ChPL dla Opdivo, dawkowanie w fazie monoterapii może być prowadzone w dwóch schematach. W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie o częstotliwości zgodnej z badaniem CheckMate 214. W analizie wrażliwości testowano wariant alternatywny.
8a	Masa ciała (średnia z CheckMate 214, Tabela 1)	Wariant minimalny (masa ciała kobiety – polskie dane, Tabela 1)	Dawkowanie NIV i IPI w fazie terapii skojarzonej jest zależne od masy ciała.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
8b		Wariant maksymalny (masa ciała mężczyzny – polskie dane, Tabela 1)	W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki uwzględniono alternatywny wariant, na podstawie polskich danych populacyjnych.
9a	Koszty kolejnych linii leczenia (Tabela 21)	Nieuwzględnione koszty kolejnych linii (Tabela 21)	W badaniu CheckMate 214 uwzględniono kolejne linie terapii po NIV + IPI i SUN, co przekłada się na wyn ki OS. W polskich warunkach brak jest tak szerokiego dostępu do kolejnych linii, w szczególności zgodneiz aktualnymi zapisami programu lekowego B.10. brak jest możliwości stosowania kolejnej linii po NIV + IPI. W konsekwencji testowano warianty nieuwzględniające kosztów kolejnych linii dla NIV + IPI lub dla żadnej z porównywanych interwencji.
9b		Nieuwzględnione koszty kolejnych linii dla NIV + IPI (Tabela 21)	
10	Sposób wyznaczenia ceny progowej (stała cena NIV w ramieniu komparatora, rozdz. 2.2)	Jednakowa cena NIV w ramieniu interwencji i komparatora (rozdz. 2.2)	Uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.2

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Porównanie NIV + IPI vs SUN		
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównanie NIV + IPI vs TEMS		
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dla NIV + IPI we wnioskowanym wskazaniu (Wu 2018 [41], Wan 2019 [42], Reinhorn 2019 [43], NICE 2018 [18], Klijn 2018 [44], Lakhdari 2018 [45]).

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w odnalezionych analizach (Tabela 84).

Tabela 84.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY			LYG		
	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN
Dyskontowanie 3,5%, horyzont dożywni (analiza podstawowa)						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie 3,5%, horyzont 10 lat						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Wu 2018	2,77	2,02	0,75	bd	bd	bd

Analiza	QALY			LYG		
	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN	NIV + IPI	SUN	NIV + IPI vs SUN
Dyskontowanie 3%, horyzont dożywni						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Wan 2019	2,84	1,88	0,96	3,99	2,73	1,27
Dyskontowanie 3%, horyzont 10 lat						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Reinhorn 2019	bd	bd	0,98	bd	bd	bd
Dyskontowanie 3,5%, horyzont dożywni						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
NICE 2018	4,43	2,68	1,75	8,04 ^a	4,53 ^a	3,51 ^a
Dyskontowanie 1,5%, horyzont dożywni						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Klijn 2018	5,00	3,63	1,37	6,06	4,61	1,45
Dyskontowanie 1,5%, horyzont 15 lat						
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Lakhdari 2018	3,872	2,583	1,290	4,728	3,25	1,473

a) wyniki bez dyskontowania

Zestawienie wyników wskazuje, że oszacowane w niniejszej analizie QALY dla poszczególnych ramion jest ■ niż oszacowania w odnalezionych analizach, natomiast wyniki inkrementalne są ■ i w większości przypadków ■ w niniejszej analizie w porównaniu do alternatywnych źródeł. Wyniki w zakresie QALY są w znaczącym stopniu determinowane przez wyniki dla LYG, które wskazują na analogiczne zależności między porównywanymi analizami jak wyniki dla QALY. Można na tej podstawie wnioskować, że główną przyczyną różnic jest przyjęcie innych założeń w zakresie modelowania śmiertelności. Brak jest możliwości szczegółowego porównania założeń przyjętych między analizami, niemniej jednak najprawdopodobniej przyczyną różnic są:

- różnice w zakresie śmiertelności naturalnej,
- różnice w zakresie ekstrapolacji OS (w niniejszej analizie OS modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 214 dla ostatniego punktu odcięcia danych z dnia 6 sierpnia 2018 podczas gdy w pozostałych analizach najprawdopodobniej korzystano z danych z krótszego okresu obserwacji – brak jest jednak jednoznacznych danych w odnalezionych analizach pozwalających zweryfikować tę hipotezę).

Biorąc pod uwagę fakt, że ■

■

■ można wnioskować, że niniejsza analiza ma charakter konserwatywny.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest terapią, która przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie schematu

NIV + IPI pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym RCC o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym w ramach I linii leczenia terapii systemowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

8. Ograniczenia

- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w tym na podstawie odnalezionego porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- W badaniu CheckMate 214 po progresji choroby stosowane były schematy, które nie są finansowane w Polsce zgodnie z kryteriami programu lekowego B.10. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby. Różnice mogą wpływać natomiast na krzywe OS. W szczególności, zgodnie z aktualnymi kryteriami programu lekowego B.10. w przypadku terapii NIV + IPI brak jest możliwości zastosowania kolejnej linii aktywnego leczenia. Nieuwzględnienie kosztów kolejnej linii stanowiłoby jednak podejście niekonserwatywne (efektywność terapii NIV + IPI określono by z uwzględnieniem terapii w kolejnej linii, natomiast koszty nie zostałyby uwzględnione). Przyjęto zatem założenie, że przypadku refundacji NIV + IPI, kryteria programu lekowego B.10 zostaną zmodyfikowane w celu umożliwienia terapii w kolejnych liniach. Dla komparatorów przeskalowano odsetki z badania CheckMate 214 z uwzględnieniem polskich kryteriów refundacyjnych. Efekty terapii uwzględnionych w kolejnych liniach niniejszej analizie mogą odbiegać od efektów terapii stosowanych w badaniu CheckMate 214.
- Brak jest danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie w ramach kolejnej linii terapii. W konsekwencji wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu.
- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej linii leczenia i przypisywane są pacjentom, u których następuje progresja po terapii pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Wartości użyteczności uwzględnione w scenariuszu podstawowym (pochodzące z badania CheckMate 214) są na poziomie zbliżonym do poziomu użyteczności w populacji ogólnej w Polsce. Nie odnaleziono jednak bardziej wiarygodnych źródeł danych o jakości życia pacjentów z populacji docelowej. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy został przeanalizowany w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie uwzględniono jedynie działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości które wystąpiły u co najmniej 1% leczonych schematem NIV + IPI. Takie założenie stanowi podejście konserwatywne i może prowadzić do zaniżenia korzyści związanych ze stosowaniem niwolumabu w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak wpływ kosztów działań niepożądanych na wyniki jest niewielki.

- W badaniu CheckMate 214 nie raportowano spadków użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi. W konsekwencji stosowne dane odnaleziono w innych publikacjach.
- Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu CheckMate 214, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty opisane w rozdziale.
- Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie użyteczności stanów zdrowia dla NIV + IPI i TEMS i określenie ewentualnych istotnych statystycznie różnic w tym zakresie między porównywanymi interwencjami. W związku z tym dla TEMS przyjęto takie same wartości użyteczności jak dla SUN. Wpływ przyjętego założenia testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Ze względu na brak możliwości precyzyjnego określenia czasu trwania terapii dla TEMS, utożsamiono krzywą TTD dla TEMS z krzywą PFS. W świetle analizy przyczyn przerywania terapii TEMS w badaniu Global ARCC przyjęte założenie jest zasadne i nie wpływa istotnie na wyniki analizy.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu w terapii skojarzonej z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia raka nerkowokomórkowego z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność niwolumabu w porównaniu z sunitynibem i temsyrolimusem. Wyniki analizy klinicznej wskazują że niwolumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która w porównaniu do aktualnie stosowanej terapii sunitynibem i temsyrolimusem znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oraz poprawia jakość życia.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich.

Efektywność terapii NIV + IPI i SUN określono na podstawie badania CheckMate 214, natomiast porównanie NIV + IPI vs TEMS przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego z zastosowaniem metody MTC. Porównanie to cechuje się jednak znacznymi stopniami niepewności, w szczególności nie przeprowadzono w jego ramach oceny homogeniczności włączonych badań.

Metodyka badania CheckMate 214, na podstawie którego przeprowadzona została analiza, nie odpowiada polskiej praktyce klinicznej w postępowaniu po progresji choroby. W omawianym badaniu pacjenci stosowali aktywne leczenie przeciwnowotworowe w kolejnej linii terapii po NIV + IPI, podczas gdy w Polsce, zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.10. pacjenci tacy nie będą mieli dostępu do kolejnej linii leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby, natomiast wpływa na wyniki w zakresie przeżycia całkowitego. Ze względu na brak możliwości określenia przeżycia całkowitego bez uwzględnienia wpływu kolejnych linii leczenia przyjęto możliwość stosowania kolejnych linii po NIV + IPI. Takie podejście jest uzasadnione, gdyż w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem wydaje się prawdopodobna modyfikacja obecnych kryteriów terapii drugiej linii w przyszłości w celu umożliwienia pacjentom stosowania skutecznego leczenia po niepowodzeniu interwencji ocenianej (w przypadku objęcia refundacją tego schematu). Podobna modyfikacja kryteriów (w zakresie możliwości zastosowania kabozantynibu w 3. linii po niwolumabie oraz niwolumabu w 3. linii) została niedawno pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości AOTMiT.

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy mieć również na uwadze, że finansowanie terapii NIV + IPI w pierwszej linii pozwoli na uzyskanie znaczących oszczędności w zakresie terapii kolejnych linii ([REDACTED]). Ponadto, zastosowanie terapii NIV + IPI znacząco wydłuży czas przebywania w stanie bez progresji oraz czas do wyczerpania opcji terapeutycznych dostępnych w programie lekowym B.10.

W I linii leczenia w Polsce finansowane są zaledwie 3 opcje terapeutyczne (pazopanib, sunitynib i temsyrolimus), z czego tylko jedna (temsyrolimus) przeznaczona jest do leczenia pacjentów z RCC o niekorzystnym rokowaniu. Dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w I linii rekomendowały kabozantynib, sunitynib i pazopanib. Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez ESMO w 2019 roku, w I linii leczenia RCC u pacjentów pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem rekomendują w pierwszej kolejności schemat NIV + IPI. Tym samym najnowsze zalecenia wskazują, iż w obliczu dostępności opcji o wyższej efektywności klinicznej sunitynib, pazopanib i temsyrolimus nie powinny być rozważane jako standard postępowania w przedmiotowym wskazaniu. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu schematu NIV + IPI w populacji docelowej pozwoli na dostosowanie polskiej praktyki klinicznej do aktualnych wytycznych oraz umożliwi pacjentom dostęp do terapii o udowodnionej wyższej skuteczności.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2019.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000452/O/D20120452.pdf>.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
5. ██████████ Analiza kliniczna. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2019.
6. Wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf.
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, i in. (2018) Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 378(14):1277–1290.
8. Tannir N, Frontera O, Hammers H, Carducci M, McDermott D. 30-Month Follow-Up of the Phase 3 CheckMate 214 Trial of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *2019 Genitourinary Cancers Symposium*; 2019; San Francisco, USA. .
9. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT 186/2016. Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/186/AW/186_AW_2_OT-4651-30_Opdivo_rak_nerki_2016.11.10.pdf.
10. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit 2011. Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
11. Laliman V, Wang X, Cawston H, Doan J, Dale P, Malcolm B. Network meta-analysis of treatments in previously untreated advanced or metastatic renal-cell carcinoma with intermediate to poor prognosis. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Hiszpania. .
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IGH, Barbarash O, Gokmen E, i in. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(22):2271–2281.
13. Groot S de, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny L a. LM, Uyl-de Groot CA. (2018) Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res* 27(1):115–124.
14. Capri S, Porta C, Delea TE. (2017) 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. *Clin Ther* 39(3):567-580.e2.
15. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. (2010) Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14(2):1–184, iii–iv.
16. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm M-O, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. (2019) Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20(2):297–310.

17. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1–2):18–26.
18. Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated metastatic renal cell carcinoma [ID1182]. Committee Papers. NICE 2018 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10189/documents/committee-papers>.
19. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri T, Cella D, Neary M. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–6.
20. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”. AOTMiT 2018.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Inlyta. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf.
22. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, Bono P, Kellokumpu-Lehtinen P, Gross-Goupil M, De Velasco G, Powles T, Mouillet G, Vano Y-A, Gravis G, Mourey L, Priou F, Rolland F, Escudier B, i in. (2019) Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 108:33–40.
23. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (15.3.2019).
24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 373(19):1803–1813.
25. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou Y-C, Castellano D, Lim HY, Uemura H, i in. (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378(9807):1931–1939.
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r](http://web.zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r) (7.3.2019).
27. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (7.3.2019).
28. Zarządzenie Nr 7/2019/DGL. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72019dgl,6868.html> (7.3.2019).
29. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (7.3.2019).
30. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
31. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (7.3.2019).
32. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT 41/2013. Aksytynib (Inlyta®) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AW/041_AW_3_OT_4351_2_Inlyta_RCC_CEA.pdf.
33. Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1342018dsoz,6856.html> (7.3.2019).
34. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (7.3.2019).
35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (7.3.2019).
36. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT 72/2012. Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_I_LINIA_2012.10.18.pdf.
37. Narodowy Bank Polski. Kursy walut. Dostęp: https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html (7.3.2019).
38. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT 42/2013. Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/AW/042_AW_3_OT-4351-1_Torisel_rak_nerkowokomorkowy_2013.05.14.pdf.
39. McDermott D, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, Hammers HJ, Porta C, George S, Donskov F, Gurney H, Grimm M-O, Harrison M, Hutson TE, Doan J, i in. Treatment-Free Survival

- Following Discontinuation of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: CheckMate 214 Analysis. *European Society for Medical Oncology 2018 Congress*; 2018; Monachium, Niemcy. .
40. Choueiri T, Betts K, Yang S, Du E, Rao S, George S. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Is Associated With Lower Costs Per Responder Versus Sunitinib Among Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *33rd Annual Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Meeting*; 2018; Waszyngton, USA. .
 41. Wu B, Zhang Q, Sun J. (2018) Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 6(1):124.
 42. Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. (2019) First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA Oncol*.
 43. Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. (2019) A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist* 24(3):366–371.
 44. Klijn S, Wetering G van de, Malcolm B, Dale P, Pompen M, Stevanovic J. Cost-effectiveness of nivolumab + ipilimumab in first-line treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma in the Netherlands. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Hiszpania. .
 45. Lakhdari K, Young K, Holdgate O, Doan J. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab in combination with Ipilimumab for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in Canada. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Hiszpania. .
 46. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.3.2019).
 47. Search the CEA Registry. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx> (26.3.2019).
 48. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/>.
 49. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (26.3.2019).
 50. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (26.3.2019).
 51. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (26.3.2019).
 52. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.3.2019).
 53. Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (26.3.2019).
 54. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w modelu	22
Tabela 2.	Masa ciała – dane uwzględnione w analizie	22
Tabela 3.	Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS	23
Tabela 4.	Przeżycie wolne od progresji – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia	29
Tabela 5.	Przeżycie wolne od progresji – porównanie pośrednie	31
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji – scenariusze	32
Tabela 7.	Przeżycie całkowite – model zależny – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia	36
Tabela 8.	Przeżycie całkowite – model niezależny – AIC i BIC	39
Tabela 9.	Przeżycie całkowite – model niezależny – mediany i prawdopodobieństwa przeżycia	40
Tabela 10.	Przeżycie całkowite – porównanie pośrednie	41
Tabela 11.	Przeżycie całkowite – scenariusze	42
Tabela 12.	Czas trwania terapii – mediany czasu terapii i prawdopodobieństwa kontynuacji terapii	47
Tabela 13.	Przyczyny przerywania terapii SUN i TEMS w badaniach klinicznych	48
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D odnalezione w ramach przeszukania systematycznego	49
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D – CheckMate 214	50
Tabela 16.	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie	51
Tabela 17.	Spadek użyteczności stanów zdrowia dla działań niepożądanych	52
Tabela 18.	Średnie czasy trwania zdarzeń niepożądanych	52
Tabela 19.	Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia w badaniu CheckMate 214	53
Tabela 20.	Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia – opinia ekspertów (NICE 2018)	54
Tabela 21.	Udziały poszczególnych kolejnych liniach leczenia – dane przyjęte w analizie	55
Tabela 22.	Średni czas terapii w kolejnych liniach	55
Tabela 23.	Średni czas terapii w kolejnych liniach po porównywanych interwencjach	55
Tabela 24.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	56
Tabela 25.	Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu	57
Tabela 26.	Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu – kolejne linie terapii	58
Tabela 27.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	59
Tabela 28.	Koszt preparatu Opdivo® i Yervoy®	60
Tabela 29.	Cena nivolumabu i ipilimumabu	60
Tabela 30.	Ceny SUN i TEMS	61
Tabela 31.	Koszt terapii SUN i TEMS	62
Tabela 32.	Koszty podania temsyrolimusu i nivolumabu	62
Tabela 33.	Koszty podania leków	62
Tabela 34.	Koszty monitorowania terapii	63
Tabela 35.	Koszty monitorowania terapii – koszty tygodniowe	63
Tabela 36.	Przyjęty w analizie koszt leczenia ogólnego zapalenia płuc	64
Tabela 37.	Koszt leczenia biegunki i nudności	64
Tabela 38.	Koszt leczenia wysypki	65
Tabela 39.	Koszty leczenia AE – hospitalizacje	65
Tabela 40.	Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie	65
Tabela 41.	Koszt monitorowania pacjentów po progresji	66
Tabela 42.	Koszt hospitalizacji po progresji	66
Tabela 43.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	66

Tabela 44.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja	67
Tabela 45.	Koszty związane z hospitalizacją po progresji i przetoczeniem krwi	67
Tabela 46.	Koszty po progresji choroby	67
Tabela 47.	Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach terapii uwzględnione w analizie	68
Tabela 48.	Koszt terapii EVE, AXI, CAB, NIV w kolejnych liniach leczenia	69
Tabela 49.	Koszty leków kolejnych linii leczenia	69
Tabela 50.	Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji	70
Tabela 51.	Koszt leków przeciwbólowych stosowanych w opiece paliatywnej	71
Tabela 52.	Koszt leczenia u schyłku życia	71
	73
	73
	74
	74
	75
	75
	75
	76
	76
	76
	77
	77
	77
	77
	78
	78
	78
	78
	83
	84
	84
	85
	85
	86
Tabela 76.	Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości	87
	89
	90
	91
	92
	93
	94
Tabela 83.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	95
Tabela 84.	Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych	96
Tabela 85.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	111
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	114
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	115
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	115
Tabela 89.	Strategia wyszukania użyteczności w bazie Pubmed	117
Tabela 90.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	119

Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe PFS z badania CheckMate 214	25
Wykres 2.	PFS – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu	25
Wykres 3.	PFS – wykres reszt Schoenfelda	26
Wykres 4.	Krzywe PFS – NIV + IPI	26
Wykres 5.	Krzywe PFS – SUN	27
Wykres 6.	Przeżycie wolne od progresji – NIV + IPI – AIC	27
Wykres 7.	Przeżycie wolne od progresji – NIV + IPI – BIC	28
Wykres 8.	Przeżycie wolne od progresji – SUN – AIC	28
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji – SUN – BIC	28
Wykres 10.	Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN	30
Wykres 11.	Przeżycie wolne od progresji – krzywe uwzględnione w analizie podstawowej	32
Wykres 12.	Krzywe OS z badania CheckMate 214	33
Wykres 13.	OS – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu	33
Wykres 14.	OS – wykres reszt Schoenfelda	34
Wykres 15.	Krzywe OS – NIV + IPI	35
Wykres 16.	Krzywe OS – SUN	35
Wykres 17.	Przeżycie całkowite – NIV + IPI vs SUN – AIC	36
Wykres 18.	Przeżycie całkowite – NIV + IPI vs SUN – BIC	36
Wykres 19.	Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN	38
Wykres 20.	Skorygowane krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN	39
Wykres 21.	Przeżycie całkowite – krzywe uwzględnione w analizie podstawowej	42
Wykres 22.	TTD – wykres logarytmicznych krzywych skumulowanego hazardu	43
Wykres 23.	TTD – wykres reszt Schoenfelda	43
Wykres 24.	Krzywe TTD – NIV + IPI	44
Wykres 25.	Krzywe TTD – SUN	44
Wykres 26.	Czas trwania terapii – NIV + IPI – AIC	45
Wykres 27.	Czas trwania terapii – NIV + IPI – BIC	45
Wykres 28.	Czas trwania terapii – SUN – AIC	46
Wykres 29.	Czas trwania terapii – SUN – BIC	46
Wykres 30.	Krzywe TTD uwzględnione w analizie podstawowej – NIV + IPI vs SUN	48
	79
	80
	80
	81
	81
	82
	82
	83

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	15
Rysunek 2.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja	116
Rysunek 3.	Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia	118

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 85.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.2.2.1, 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz.A.1.1, A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 4
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.3.1, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent są tożsame
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania NIV + IPI u pacjentów z RCC z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [46],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [47],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [48],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [49],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [50],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [51],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [52],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [53],
- CL (*Cochrane Library*) [54].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 12 marca 2019. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 86, Tabela 87, Tabela 88).

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	3 031 811
#2	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	184 425
#3	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 ant body"	4 769
#4	#1 AND #2 AND #3	47

Data ostatniego przeszukania: 12 marca 2019

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	119 603
#2	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	8 108
#3	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 ant body"	827
#4	#1 AND #2 AND #3	24

Data ostatniego przeszukania: 12 marca 2019

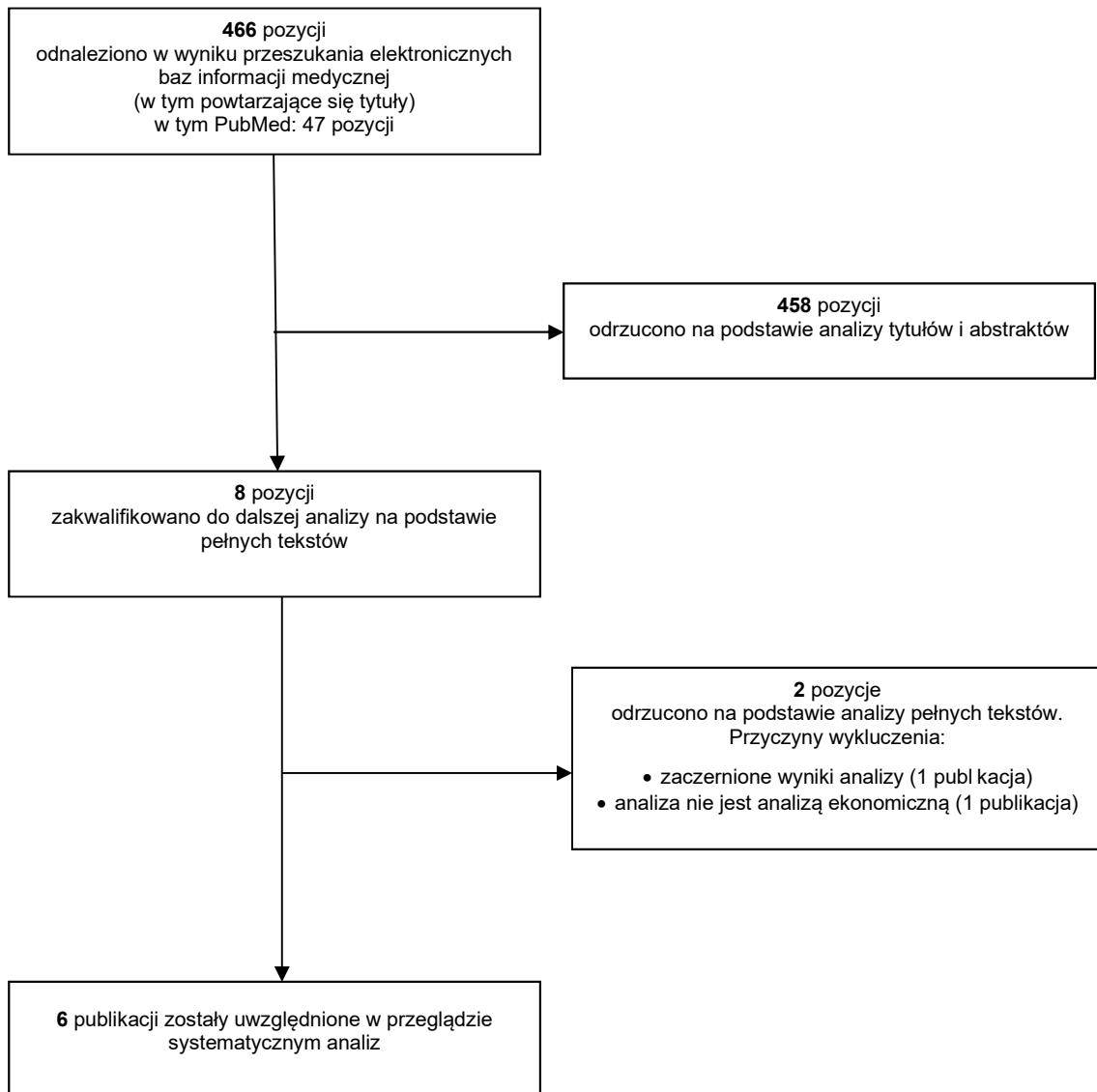
Tabela 88.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników						
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH
#1	Nivolumab	56	190	20	72	12	152	45

Data wyszukania: 12 marca 2019

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 466 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 8 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 6 analiz. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych oraz raportowane w nich uzyskane wartości QALY i ICER /ICUR dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdziale A.2.

A.1.2. Użyteczności

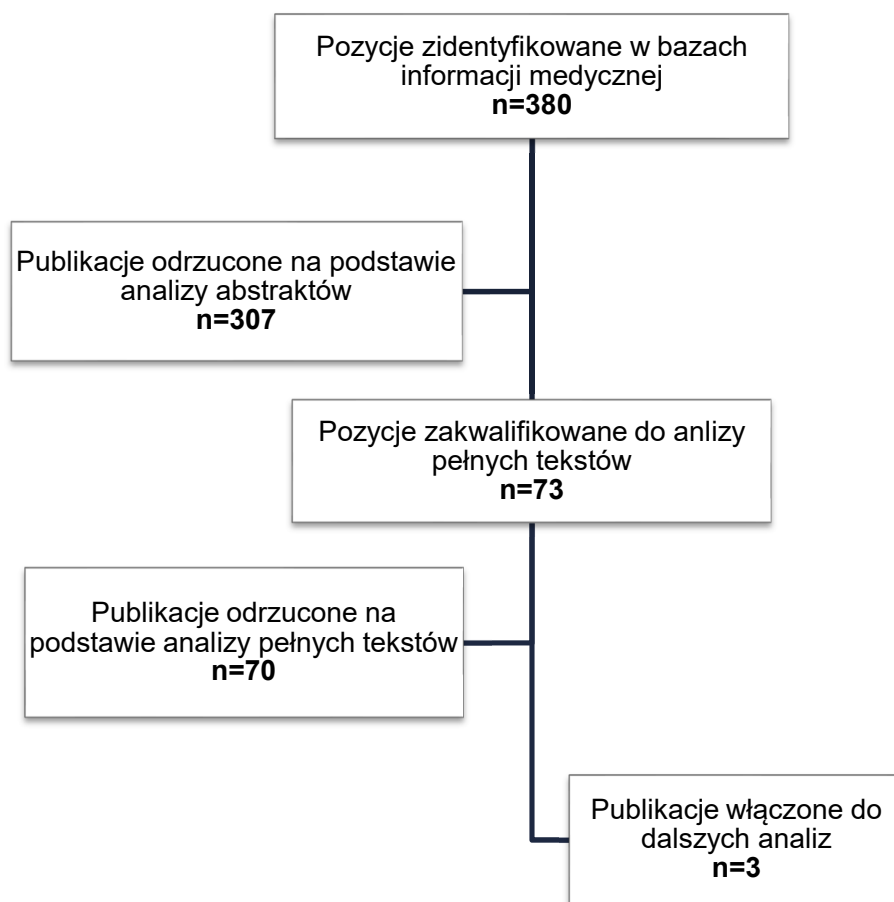
W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym w I linii leczenia wykonano systematyczne przeszukanie w bazie Pubmed (w tym MEDLINE) [46]. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia. W tabeli poniżej (Tabela 89) przedstawiono zastosowaną strategię wyszukiwania.

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Pubmed

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	184 048
#2	"eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3 OR QALY OR QLY OR QoL	71 768
#3	#1 AND #2	380
Data przeszukania: 27 lutego 2019 r.		

W ramach systematycznego przeszukania odnalezionych zostało 380 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 73 publikacji. Finalnie do analizy włączono 3 prace. Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia



A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 90.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
					USA, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI 2,80 SUN: 2,04 NIV + IPI vs SUN: 0,76 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 85 506	3%
Wu 2018 [41]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN	Model Markowa CUA	10 lat 1 tydzień	Wielka Brytania, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI 2,77 SUN: 2,02 NIV + IPI vs SUN: 0,75 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 126 499	3,5%
					Chiny, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI 2,66 SUN: 1,96 NIV + IPI vs SUN: 0,70 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 4 682	5%
Wan 2019 [42]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN	Model Markowa CUA	Dożywotni 6 tygodni	USA, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI 2,84 SUN: 1,88 NIV + IPI vs SUN: 0,96 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 108 363	3%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Reinhorn 2019 [43]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN	Model Markowa CUA	10 lat 1 miesiąc	USA, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI vs SUN: 0,98 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 125 739	3%
NICE 2018 [18]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN PAZ	Partitioned survival model CUA	Dożywotni 1 tydzień	Wielka Brytania, płatnika publicznego	QALY: NIV + IPI: 4,43 SUN / PAZ: 2,68 NIV + IPI vs SUN / PAZ: 1,75 ICUR: : NIV + IPI vs SUN: 28 068 NIV + IPI vs PAZ: 28 022	3,5%
Klijn 2018 [44]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN	Partitioned survival model CUA	Dożywotni 1 tydzień	Holandia, społeczna	QALY: NIV + IPI 5,00 SUN: 3,63 NIV + IPI vs SUN: 1,37 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 55 170	Koszty: 4% Efekty: 1,5%
Lakhdari 2018 [45]	Zaawansowany RCC – 1 .linia, rokowanie pośrednie i niekorzystne	NIV + IPI SUN	Partitioned survival model CUA	15 lat 4 tygodnie	Kanada, płatnik publicznego	QALY: NIV + IPI 3,872 SUN: 2,583 NIV + IPI vs SUN: 1,290 ICUR: NIV + IPI vs SUN: 128 997	1,5%