

Kabozantynib (Cabometyx[®])
w leczeniu zaawansowanego raka
wątrobowokomórkowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, marzec 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	10
■ [REDACTED]	11
■ [REDACTED]	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry kliniczne	15
2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu	15
2.3.1.4 Zdarzenia niepożądane	29
2.4 Użyteczności	30
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	34
2.5.1 Koszt kabozantynibu	35
2.5.2 Koszty leków stosowanych w ramach BSC	36
2.5.3 Koszt opieki terminalnej	46
2.5.4 Koszt monitorowania leczenia kabozantynibem + BSC do progresji choroby	50
2.5.5 Koszt monitorowania BSC do progresji choroby	50
2.5.6 Koszt monitorowania leczenia kabozantynibem + BSC oraz leczenia BSC po progresji choroby ..	51
2.5.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	56
2.6 Zestawienie parametrów	58
2.7 Zakres analizy wrażliwości	58
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	58
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
2.8 Walidacja modelu	63
2.8.1 Walidacja wewnętrzna	63
2.8.2 Walidacja zewnętrzna	64

2.8.3	Walidacja konwergencji	64
3	Wyniki.....	65
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	65
3.1.1	Perspektywa NFZ	65
3.1.2	Perspektywa wspólna	66
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	68
3.2.1	Perspektywa NFZ	68
3.2.2	Perspektywa wspólna	74
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	80
3.3.1	Perspektywa NFZ	80
	82
4	Ograniczenia	85
5	Dyskusja	87
6	Wnioski końcowe	88
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	89
	Metodyka przeglądu.....	89
	Wyniki przeglądu	90
	Omówienie włączonych badań	91
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych	93
	Metodyka przeglądu.....	93
	Wyniki przeglądu	94
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	96
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel	99
Aneks 5.	Metodyka i wyniki badania ankietowego	102
	102
	102
Aneks 6.	Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2018 roku.....	113
	Spis rysunków	115
	Spis tabel.....	116
	Bibliografia.....	118

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MR	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	Polski Złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 27 lutego 2019 r.), Cabometyx®, jest obecnie refundowany w grupie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.).

Metoda



W ramach niniejszej analizy zestawiono koszty i konsekwencje leczenia kabozantynibem [ramię kabozantynib + najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)] w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej z zakresu skuteczności terapii wskazujących na istotnie statystycznie wyższą skuteczność kabozantynibu względem BSC (samego leczenia wspomagającego), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), dostarczony przez wnioskodawcę i przygotowany przez firmę IQVIA. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane odnośnie przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*), całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*) oraz czasu do zaprzestania leczenia – TTD (ang. *time to treatment discontinuation*)]. Jako źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania CELESTIAL (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z placebo). Jako główne źródło wartości użyteczności, za autorami modelu przyjęto badanie CELESTIAL.

Model zawiera trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji, stan progresji choroby lub śmierć. Przynależność do poszczególnego stanu określona jest na podstawie serii niezależnie modelowanych rozłącznych krzywych analizy czasu trwania do zdefiniowanego zdarzenia pochodzących z badania CELESTIAL. W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 28 dni co odzwierciedla częstotliwość monitorowania leczenia kabozantynibem. Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu, w celu redukcji błędu systematycznego w szacunkach efektywności kosztowej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (15 lat) co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia. Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów. Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie CELESTIAL (kabozantynib vs placebo). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL)

i dane z obwieszczenia MZ. W analizie uwzględniono koszty związane z wnioskowaną interwencją - kabozantynibem, zdefiniowanym komparatorem - BSC, kosztem monitorowania do progresji choroby, kosztem monitorowania po progresji choroby, opieką terminalną oraz leczeniem działań niepożądanych. Zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Podsumowanie

[Redacted content]



1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx[®] (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 27 lutego 2019 r.), Cabometyx[®], jest obecnie refundowany w grupie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.).

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

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

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla kabozantynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx_HCC]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, tj. w populacji pacjentów po uprzednio zastosowanej terapii sorafenibem, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care). Dlatego też w ramach niniejszej analizy jako technologię opcjonalną dla kabozantynibu w połączeniu z BSC stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem przyjęto BSC.

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

1.3 Populacja

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem [ChPL Cabometyx] oraz wnioskiem refundacyjnym.

Przyjęta w analizie populacja odpowiada subpopulacji z badania CELESTIAL - randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania u pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy wcześniej otrzymywali sorafenib i którzy mogli otrzymać do dwóch wcześniejszych systemowych terapii przeciwnowotworowych. Analizę przeprowadzono dla danych dotyczących pacjentów po terapii sorafenibem jako jedynej wcześniejszej terapii systemowej.

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wybór typu analizy ekonomicznej podyktowany jest nie tylko zapisami Rozporządzenia MZ z 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 [Rozporządzenie MZ 2012]. Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadniona wykazanie w ramach analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic na korzyść kabozantynibu względem leczenia standardowego [AEK Cabometyx HCC].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów (mediana przeżycia dla wnioskowanej populacji wynosiła w badaniu CELESTIAL 11,3 miesiąca w grupie badanej), horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 15 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy wynoszący 3 lata, zgodny z horyzontem czasowym badania CELESTIAL (średni horyzont obserwacji dla OS w ramieniu kabozantynibu oraz komparatora, w przypadku pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem wyniósł około 40 miesięcy, co przybliżono do okresu 3 lat).

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

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

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

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

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

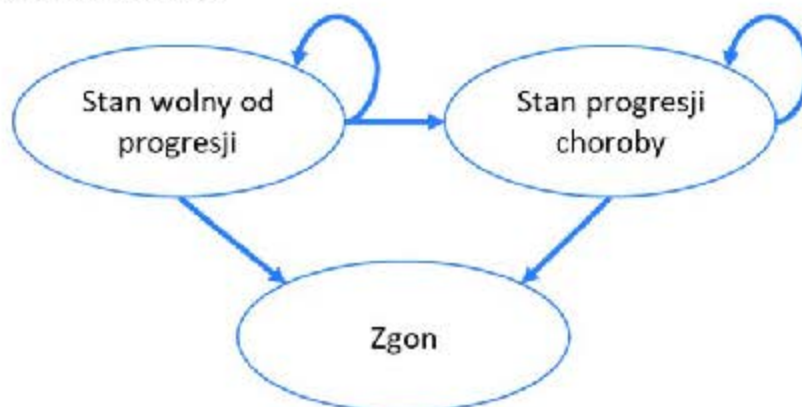
Do modelu włączani są pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, po uprzednim leczeniu sorafenibem, otrzymujący leczenie standardowe [leczenie wspomagające, BSC (ang. *best supportive care*)]. Pacjenci otrzymują dodatkowo leczenie kabozantynibem (kabozantynib + BSC), bądź pozostają przy dotychczasowym leczeniu BSC (otrzymują jedynie BSC).

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), przygotowany przez firmę IQVIA. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane odnośnie przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*), całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*) oraz czasu do zaprzestania leczenia – TTD (ang. *time to treatment discontinuation*)]. Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania CELESTIAL (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z placebo). Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie CELESTIAL (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z obwieszczenia MZ. Zużycia zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

2.2 Opis modelu

Jak wspomniano powyżej, zastosowano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Model zawiera trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: przeżycie wolne od progresji, stan progresji choroby lub śmierć (Rys. 1). Przynależność do poszczególnego stanu określona jest na podstawie serii niezależnie modelowanych, rozłącznych krzywych analizy czasu trwania do zdefiniowanego zdarzenia pochodzących z badania CELESTIAL. Model do oszacowania rozkładu pacjentów między stanami chorobowymi będącymi przedmiotem zainteresowania wykorzystuje powierzchnię pod krzywymi parametrycznymi oraz różnicę między nimi.

Rys. 1. Schemat modelu.



Trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia uwzględnione w modelu przyjęto jako:

- Stan wolny od progresji – stan, w którym wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie. Odsetek pacjentów pozostających w stanie bez progresji był definiowany przez dane PFS. Po każdym cyklu pacjent może pozostać w stanie wolnym od progresji, przejść do stanu progresji choroby lub przejść do stanu zgonu;
- Stan progresji choroby – odsetek pacjentów z progresją choroby ustalono na podstawie danych OS z wyłączeniem danych PFS. Po przejściu pacjenta do stanu progresji choroby, pacjent może pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgonu.
- Zgon – stan pochłaniający, do którego pacjenci mogą wejść z pozostałych stanów. Odsetek pacjentów w stanie zgonu określono jako różnica wartości „1” (odnosząca się do całej populacji) oraz wartości odsetka OS.

Pacjenci mogą doświadczyć zdarzeń niepożądanych podczas leczenia i przerwanie leczenia może nastąpić w trakcie stanu wolnego od progresji lub stanu progresji choroby. Każdy stan zdrowia wiąże się z kosztami i użytecznościami w zdefiniowanym wcześniej horyzoncie czasowym. Wykorzystano dane PFS w celu określenia odsetka pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w czasie. Zgodnie z zapisem w programie lekowym, w modelu przyjęto, że przerwanie leczenia następuje zgodnie z osiaganiem przez pacjentów progresji (zgodnie z krzywą PFS). W badaniu CELESTIAL pacjenci kontynuują leczenie do czasu, gdy nie będą już odczuwać korzyści klinicznych lub gdy wystąpią niedopuszczalne działania toksyczne. W analizie wrażliwości testowano scenariusz gdzie przerwanie leczenia wyznaczone jest za pomocą ekstrapolowanej krzywej TTD pochodzącej z badania CELESTIAL.

Ze względu na brak wskazań dotyczących sekwencyjnego stosowania leczenia za pomocą kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym HCC, pacjenci, którzy przerywali stosowanie kabozantynibu przechodzą wyłącznie na BSC.

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 28 dni co odzwierciedla częstotliwość monitorowania leczenia kabozantynibem. Jednocześnie długość cyklu jest uważana za wystarczająco krótką, aby reprezentować częstotliwość kluczowych zdarzeń klinicznych.

Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu, w celu redukcji błędu systematycznego w szacunkach efektywności kosztowej.

Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.

	Po de jęcie	Ź r ó ł o/Uzasadnie nie
Mo del	Model oparty na strategii modelowania PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>).	Może być uznany za jedną z standardowych metod dla populacyjnej analizy przeżycia pacjentów z rakiem. Struktura wykorzystana w innych modelach ekonomicznych, w których również oceniano pacjentów z zaawansowanym rakiem (m.in. nerkowokomórkowym w modelu oceniającym kabozantynib stosowany w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego) [AWA kabozantynib 2017].
Stany zdrowia	Trzy stany zdrowia: stan wolny od progresji, stan progresji choroby i zgon.	Struktura modelu i wykorzystywane stany zdrowotne odzwierciedlają naturalny przebieg choroby. Typowe dla modelowania w onkologii. Takie same stany zdrowia wykorzystano również w innych modelach, w których oceniano pacjentów z zaawansowanym rakiem (m.in. nerkowokomórkowym [AWA kabozantynib 2017], [AWA niwolumab 2016].
Z darzenia niepożądane	Włączone do modelu jako 1 zdarzenie czasowe uwzględnione w pierwszym cyklu. Wiąże się z dodatkowym kosztem i utratą użyteczności.	W oparciu o zaobserwowane zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia pojawiające się podczas leczenia (TEAE), występujące u więcej niż 5% populacji i mające w ocenie ekspertów klinicznych współpracujących przy parametryzacji modelu wpływ na zużycie zasobów.

	Po de jście	Ź r ó d ł o/Uzasadnie nie
Jakość życia związana ze zdrowiem	Oszacowano wartości użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia. Założono, że użyteczności przed progresją i po niej są niezwiązane z leczeniem.	Ze względu na brak zidentyfikowanych publikacji, w których stany zdrowia idealnie odpowiadają stanom zdrowia uwzględnionym w modelu, za autorami modelu przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania CELESTIAL.
Zużycie zasobów i koszty	Koszty leczenia Koszty monitorowania leczenia Koszty opieki terminalnej Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane kosztowe charakterystyczne dla Polski, opracowane w oparciu o dane NFZ, literaturę i opinie ekspertów.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie CELESTIAL – badanie porównujące kabozantynib z BSC. Dane wejściowe wykorzystywane w analizie obejmują:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- Czas do zaprzestania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*).

W celu oszacowania parametrów klinicznych w ramionach kabozantynibu i BSC, użyto bezpośrednich danych z poziomu pacjenta z badania CELESTIAL. Aby ocenić korzyści kliniczne w dłuższym horyzoncie czasowym niż zdefiniowany w badaniu, przeprowadzono dopasowanie krzywych Kaplana-Meiera dla OS, PFS i TTD zgodnie z algorytmem opisanym w zaleceniach NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document 14: *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolations with Patient-Level Data* [Latimer 2011]. Algorytm obejmuje testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), skorygowanego kryterium informacyjnego Akaike (AICC), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), wizualnego dopasowania krzywych, a także porównania uzyskanych wyników z wynikami badań długoterminowych.

Analizę przeżycia przeprowadzono w STATA 11.0 dla populacji ITT (*intention-to-treat*), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczzonej i otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego leku z zakresu badania.

Ekstrapolacja krzywych OS, PFS i TTD na potrzeby modelu została przeprowadzona z wykorzystaniem sześciu modeli parametrycznych, które dopasowano do danych w każdym ramieniu (model wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, Gompertza, log-normalny, uogólniony gamma).

2.3.1.1 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.3.1.3 Czas do przerwania leczenia

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

	Kabozantynib			Placebo		
	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa	Grupa

2.3.1.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia pojawiające się podczas leczenia (TEAE) i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. W przypadku kabozantynibu oraz BSC częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników badania CELESTIAL.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów (Tab. 9).

Tab. 9. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów u których wystąpiło dane zdarzenie [%]	
	Kabozantynib	Placebo
Biegunka	9,0%	0,8%
Zmęczenie	8,4%	2,5%
Nadciśnienie	15,0%	0,8%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	17,0%	0,0%
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	7,7%	4,6%

2.4 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu konieczne było przeprowadzenie przeglądu literatury. W aneksie 1 omówiono szczegółowe wyniki przeprowadzonego przeglądu.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie pierwotne, w którym autorzy oszacowali za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności tj. za pomocą formularzy FHSI-8 oraz EuroQol (EQ-5D) wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych dla tych uwzględnionych w modelu.

Ze względu na brak zidentyfikowanych publikacji, w których stany zdrowia idealnie odpowiadają stanom zdrowia uwzględnionym w modelu, za autorami modelu przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania CELESTIAL.

W badaniu CELESTIAL wartości użyteczności szacowano za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności tj. za pomocą formularza EuroQol (EQ-5D-5L). Ocena użyteczności EQ-5D-5L dokonana została przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie aż do 25 tygodnia. Następnie oceny dokonywano co 8 tygodni (niezależnie od tego, czy leczenie było kontynuowane bez zmian, dochodziło do redukcji dawki, leczenie było zakończone lub przerwane) aż do okresu trwającego 8 tygodni po badaniu określonego przez progresję choroby radiograficznej według RECIST 1.1 lub decyzji o przerwaniu leczenia na stałe. Pacjenci nie otrzymywali wyników medycznych przed wypełnieniem kwestionariusza.

Zgodnie z oświadczeniem NICE, według którego za wzorcowe wartości użyteczności przyjęto wartości EQ-5D-3L, dokonano konwersji danych z badania CELESTIAL z wartości EQ-5D-5L do EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez van Houta i wsp. 2012 dla analiz przypadków referencyjnych przy użyciu brytyjskiego zestawu wartości użyteczności [NICE 2018].

W analizie użyteczności stanu zdrowia rozwijano następujące zmienne w ramach wielu typów modeli, wykorzystując zarówno jednoczynnikowe, jak i wieloczynnikowe struktury modeli i grupowanie według punktu czasowego zdefiniowanego przez model efektywności kosztowej:

- Leczenie (w trakcie leczenia vs po przerwaniu leczenia/zakończeniu leczenia) w momencie oceny EQ-5D-5L,
- Status progresji (tak lub nie) w momencie oceny EQ-5D-5L,
- TEAE, zdefiniowane jako obecność zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (tak lub nie) w momencie oceny EQ-5D-5L.

Oprócz włączenia poszczególnych zmiennych do modelu, przetestowano interakcję między niektórymi zmiennymi, aby ocenić ich wpływ na wynikowe wartości użyteczności. Na przykład, zbadanie interakcji między leczeniem a pojawiającymi się w trakcie leczenia zdarzeniami niepożądanymi (TEAE) 3-4 stopnia, pozwala ustalić czy wartości użyteczności związane z obecnością TEAE różnią się między pacjentami wciąż leczonymi lub pacjentami

po przerwaniu leczenia. Interakcje, których wpływ nie był istotny statystycznie, zostały wyłączone z modelu.

Do analizy danych wykorzystano trzy modele statystyczne:

- Regresja metodą najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *Ordinary Least Squares*) - model nieuwzględniający powtórnych ocen EQ-5D-5L dla pacjentów pomiędzy wizytami,
- Regresja Tobita z powtarzаныmi pomiarami - model używany w przypadku obecności ujemnych wartości użyteczności (odpowiadających stanom zdrowotnym gorszym niż śmierć), transformujący ujemne wartości użyteczności do wartości równej 0,
- Model mieszany do powtarzanych pomiarów - model pozwalający na powtarzanie pomiarów EQ-5D-5L na poziomie pacjenta, biorąc pod uwagę, że pacjenci przeprowadzili szereg ocen podczas okresu obserwacji badania.

Wybór preferowanego modelu został określony w oparciu o następujące kryteria:

- Model odzwierciedlający powtarzalny charakter pomiarów,
- Wybór na podstawie pomiarów AIC,
- Najniższa różnica między wartościami przewidywanymi i obserwowanymi.

Poniższa tabela (Tab. 10) przedstawia wyniki indeksu generowane z różnych modeli.

Tab. 10. Wynik indeksu EQ-5D-3L dla różnych testowanych modeli.

Model		Wartość AIC	Różnica AIC	Wartość AIC	Różnica AIC
Model 1	OLS	-6336,31	0	-6336,31	0
	Tobit	-6336,31	0	-6336,31	0
Model 2	OLS	-6336,31	0	-6336,31	0
	Tobit	-6336,31	0	-6336,31	0
Model 3	OLS	-6336,31	0	-6336,31	0
	Tobit	-6336,31	0	-6336,31	0
Model 4		-6336,31	0	-6336,31	0

Najniższa wartość AIC została otrzymana dla wieloczynnikowego modelu regresji OLS (AIC = -6336,31). Model ten jednak nie odzwierciedla charakteru zebranych danych, ponieważ nie uwzględnia wielokrotności pomiarów użyteczności stanów zdrowia wykonywanych między wizytami. Ze względu na powtarzające się pomiary na poziomie pacjenta dla różnych punktów czasowych, metoda nie jest uważana za najbardziej odpowiednią. Ponadto całkowita liczba kwestionariuszy wypełnianych przez każdego pacjenta w różnych punktach czasowych może być różna, co może powodować zaburzenie wyników w przypadku korzystania z tego modelu.

Wieloczynnikowy model Tobita z powtarzanymi pomiarami został wcześniej stosowany do analizy zmiennych użyteczności w celu odzwierciedlenia skali stosowanej dla wartości ujemnych, odpowiadających stanom zdrowotnym gorszym niż śmierć. Na podstawie danych uzyskanych z badania CELESTIAL tylko około 2% wartości użyteczności odpowiada wartościom ujemnym. Poniższa tabela (Tab. 11) przedstawia różnice pomiędzy przewidywanymi oraz obserwowanymi wartościami użyteczności EQ-5D-3L. Model Tobita był obarczony wyższymi błędami w predykcji wartości użyteczności, sugerując, że wieloczynnikowy model mieszany zapewnia dokładniejsze prognozy.

Tab. 11. Różnica między przewidywanymi i obserwowanymi wartościami użyteczności EQ-5D-3L dla modelu Tobita i modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, model wieloczynnikowy mieszany dla powtarzanych pomiarów uznano za najbardziej odpowiedni model. Pomimo nieco wyższej wartości AIC niż wartość uzyskana za pomocą modelu Tobita, błędy uzyskane z predykcji są bliższe zeru. Model ten zakłada, że każdy pacjent ma inną liczbę kwestionariuszy i nie wymaga żadnego rodzaju imputacji w zmiennej odpowiedzi.

Po wybraniu najbardziej odpowiedniego modelu, ważne jest aby określić, czy jakiegokolwiek zmienne uwzględnione w analizie regresji są czynnikami zakłócającymi. Biorąc pod uwagę, że zarówno progresja choroby, jak i przerwanie leczenia są silnie skorelowane, wybrany wielozmienny model mieszany został również testowany z wyłączeniem przerwania leczenia.

W przypadku braku uwzględnienia przerwania leczenia wszystkie zmienne niezależne uwzględnione w modelu były statystycznie istotne, prowadząc do uzyskania AIC o wartości równej -2158,4. Wszystkie zmienne nie były statystycznie istotne dla wariantu, w którym zarówno przerwanie leczenia, jak i stan progresji zostały uwzględnione w modelu, co wskazuje na przerwanie leczenia jako czynnik zakłócający oraz na to, że nie należy go włączać do modelu wieloczynnikowego. Przypisanie wartości użyteczności stanom zdrowia reprezentuje analizę przypadku podstawowego, ponieważ jest on najbardziej reprezentatywny dla sposobu, w jaki wartości użyteczności zostały rejestrowane we wcześniejszym raporcie NICE dla zaawansowanego HCC [NICE TA514]. Wartości użyteczności dla przypadku podstawowego w modelu efektywności kosztowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Podsumowanie wartości użyteczności dla przypadku podstawowego w modelu efektywności kosztowej.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeanalizowano następujące scenariusze w modelu w celu oceny niepewności wyboru źródła danych użyteczności (Tab. 13):

- CELESTIAL EQ-5D-3L z uwzględnieniem korekty odnośnie statusu leczenia: wciąż leczeni vs przerwanie leczenia,
- CELESTIAL EQ-5D-3L z uwzględnieniem korekty odnośnie statusu leczenia: wciąż leczeni vs przerwanie leczenia + korekta odnośnie stosowanego leczenia,
- CELESTIAL EQ-5D-5L z uwzględnieniem korekty odnośnie statusu leczenia: wciąż leczeni vs przerwanie leczenia,
- Wartości użyteczności opracowane na podstawie submisji NICE dla regorafenibu.

Tab. 13. Podsumowanie źródeł wartości użyteczności.

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

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

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

- wnioskowaną interwencją - kabozantynibem;
- zdefiniowanym komparatorem - BSC;
- kosztem monitorowania do progresji choroby;
- kosztem monitorowania po progresji choroby;
- opieką terminalną;
- leczeniem działań niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W modelu, wyniki dotyczące kosztów podzielono, w zależności od analizowanego stanu zdrowia, na koszty związane ze stanem przed progresją choroby (koszt substancji czynnej stosowanej w leczeniu, koszt BSC, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych) oraz koszty związane ze stanem po progresji choroby (koszt BSC, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt opieki terminalnej).



[REDACTED]

2.5.1 Koszt kabozantynibu

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Koszty leków stosowanych w ramach BSC

Założenia dotyczące najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) oparte na opinii eksperta uwzględniają następujące kroki terapeutyczne:

- Leczenie przeciwbólowe:

- o farmakoterapia;
- Leczenie toksyczności po lekach przeciwbólowych:
 - o farmakoterapia;
- Dekompensacja wątroby:
 - o farmakoterapia,
 - o świadczenia - związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego,
 - o świadczenia - związane z encefalopatią,
 - o świadczenia - związane z wodobrzuszem;
- Ambulatoryjne leczenie infekcji:
 - o Farmakoterapia;
- Wsparcie żywieniowe:
 - o świadczenia związane z żywieniem;
- Opieka psychologiczna/psychiatryczna:
 - o świadczenia ambulatoryjne;
- Leczenie anemii:
 - o świadczenia związane z przetoczeniem krwi.



Tab. 16. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego.

Kod	Nazwa	Opis	Cena		Jednostka	Koszt		Kod	Cena	
			Netto	Brutto		Netto	Brutto			
L										
E										
L	E									
	E									

2.5.2.1 Leczenie przeciwbólowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2.2 Leczenie toksyczności po lekach przeciwbólowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5.2.3 Dekompensacja wątroby

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted]

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

2.5.2.4 Ambulatoryjne leczenie infekcji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

2.5.2.5 Wsparcie żywieniowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2.6 Opieka psychologiczna/psychiatryczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.2.7 Leczenie anemii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.3 Koszt opieki terminalnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.5.3.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.3.2 Hospitalizacje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.3.3 Hospicjum

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.4 Koszt monitorowania leczenia kabozantynibem + BSC do progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

2.5.5 Koszt monitorowania BSC do progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

2.5.6 Koszt monitorowania leczenia kabozantynibem + BSC oraz leczenia BSC po progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

2.5.6.3 Hospitalizacje

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

2.5.6.4 Badania radiologiczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.6.5 Radioterapia paliatywna

[REDACTED]

[Redacted]

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

2.5.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości – zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 39. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. modele parametryczne dla krzywej OS, PFS oraz TTD;
- wartości użyteczności;
- dawkowanie kabozantynibu;

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

Tab. 39. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

1				
1				
1 1 1 1 1				
1 1 1 1				

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

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

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

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: 1000 powtórzeń, liczbę powtórzeń można modyfikować w komórce H11 w arkuszu PSA). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy przedstawiono dla 95% przedziału ufności (zakres przedziału ufności można modyfikować w komórce H12 w arkuszu PSA). Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (obecnie 139 952 PLN).

Tab. 40. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Parametr	Rozkład
Parametry modeli dystrybucji	Normalny
Częstość działań niepożądanych	Beta
Użyteczności stanów	Beta
Koszty	Gamma

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

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

Natomiast w przypadku przypisania kabozantynibowi skuteczności BSC, tj. przyjęcia HR dla OS, PFS oraz TTD na poziomie 1 oraz uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych dla

kabozantynibu na takim samym poziomie jak dla BSC, uzyskano brak różnic w zakresie QALY tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 0,837.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano kabozantynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych przy użyciu sorafenibu [AEK Cabometyx_HCC], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowego przeżycia, długoterminowego przeżycia wolnego od progresji oraz długoterminowego prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3.1). Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modeli parametrycznych odwzorowujących parametry kliniczne pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych przy użyciu sorafenibu.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

3.1.1 Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

3.1.2 Perspektywa wspólna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.2.1 Perspektywa NFZ

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

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

3.3.1 Perspektywa NFZ

[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]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne.
- Jako główne źródło danych klinicznych przyjęto badanie CELESTIAL. W powyższym badaniu, pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia potwierdzonej radiologicznie progresji) tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia (parametr zdefiniowany jako TTD – czas do przerwania leczenia). Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich. Pacjenci leczeni w ramach wnioskowanego programu lekowego przerywają leczenie w przypadku wystąpienia progresji choroby. W związku z powyższym czas do przerwania leczenia w modelu przyjęto jako dane PFS a parametr TTD przyjęto jedynie w analizie wrażliwości.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego.
- W ramach leczenia pacjenci stosują leki, z których nie wszystkie są objęte refundacją. W przypadku leków nieobjętych refundacją do obliczeń przyjęto cenę za jednostkę podstawową jednego losowo wybranego preparatu.
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano kabozantynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych przy użyciu sorafenibu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowego przeżycia, długoterminowego przeżycia wolnego od progresji oraz długoterminowego prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych. Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły kabozantynibu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wynika najprawdopodobniej z faktu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał

europijską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu tj. listopad 2018. Ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych nie można było przeprowadzić walidacji konwergencji.

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17. 12. 2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	76966
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	76966
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	105728
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6035
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	26384
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	5
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	2
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	378
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	53615
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	297
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2085
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4

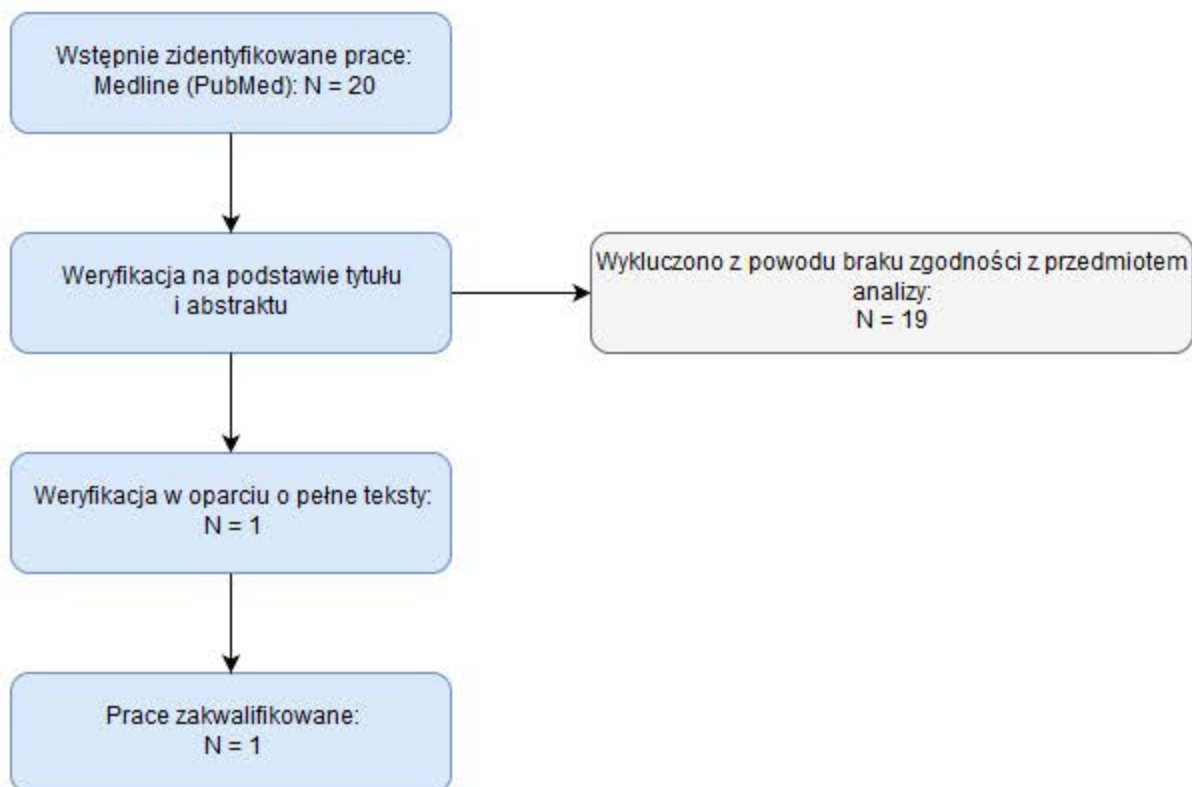
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	58815
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	49
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	103101
#19	Hepatoma [Text Word]	26446
#20	Hepatomas [Text Word]	2377
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	167168
#22	Euroqol [Text Word]	4514
#23	EQ-5D [Text Word]	6496
#24	#22 OR #23	8551
#25	#21 AND #24	20

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.S., B.P.). W toku przeszukiwań baz danych 20 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, 1 publikacja spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 22.

Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 48 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań zawierających wartości użyteczności.

Tab. 48. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Chau 2017	Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Aug;81:17-25.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy Pub-Med zidentyfikowano 1 pracę, w której raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych do tych uwzględnionych w modelu.

Zidentyfikowane badanie pierwotne, zawiera wartości użyteczności oszacowane za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności tj. za pomocą formularzy FHSI-8 oraz EuroQol (EQ-5D). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], w

przypadku wartości użyteczności preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W poniższej tabeli (Tab. 49) podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym opracowaniu.

Tab. 49. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanej pracy.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Chau 2017	<p>Badanie oceniające terapię ramicurabem, do którego włączani byli dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym HCC, uprzednio leczeni sorafenibem.</p> <p>Zgłoszone przez pacjenta wyniki, w tym objawy związane z chorobą i jakość życia związana ze zdrowiem oceniono za pomocą skali FACT Hepatobiliary Symptom Index (FHSI-8) i EuroQoL (EQ-5D). Oceny dokonano na poziomie podstawowym, przed cyklem 4 (około 6 tygodni po pierwszym podaniu terapii), a następnie co 12 tygodni (co 6 cykli) do końca terapii. Formularze były wypełniane w tym samym czasie w sekwencji FHSI-8, EQ-5D.</p>	<p>Wartości EQ-5D [Średnia (odchylenie standardowe)]:</p> <p><u>Poziom podstawowy</u> Ramicurab: 0,783 (0,218) Placebo: 0,827</p> <p><u>Cykl 4</u> Ramicurab: 0,782 (0,225) Placebo: 0,795 (0,245)</p> <p><u>Cykl10</u> Ramicurab: 0,788 (0,255) Placebo: 0,867 (0,131)</p> <p><u>Cykl 16</u> Ramicurab: 0,806 (0,240) Placebo: 0,871 (0,106)</p> <p><u>Zakończenie leczenia</u> Ramicurab: 0,672 (0,315) Placebo: 0,705 (0,309)</p>

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kabozantynibu w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy byli wcześniej leczeni sorafenibem. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 50 i Tab. 51.

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 17.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Cabozantinib [Supplementary Concept]	241
#2	Cabozantinib [Text Word]	596
#3	Cabometyx [Text Word]	4

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	XL 184 [Text Word]	23
#5	XL-184 [Text Word]	23
#6	BMS 907351 [Text Word]	4
#7	BMS907351 [Text Word]	0
#8	BMS-907351 [Text Word]	4
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	608
#10	Economics[MeSH Terms]	569 705
#11	Economic*[Text Word]	623 098
#12	cost*[Text Word]	518 695
#13	#10 OR #11 OR #12	1 140 906
#14	#9 AND #13	11

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 17.12.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Cabozantinib	190
#2	Cabometyx	2
#3	XL 184	57
#4	XL-184	2
#5	BMS 907351	2
#6	BMS907351	1
#7	BMS-907351	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	241
#9	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 412
#10	Economic*	24 578
#11	cost*	60 139
#12	#9 OR #10 OR #11	68 889
#13	#8 AND #12	26

Wyniki przeglądu

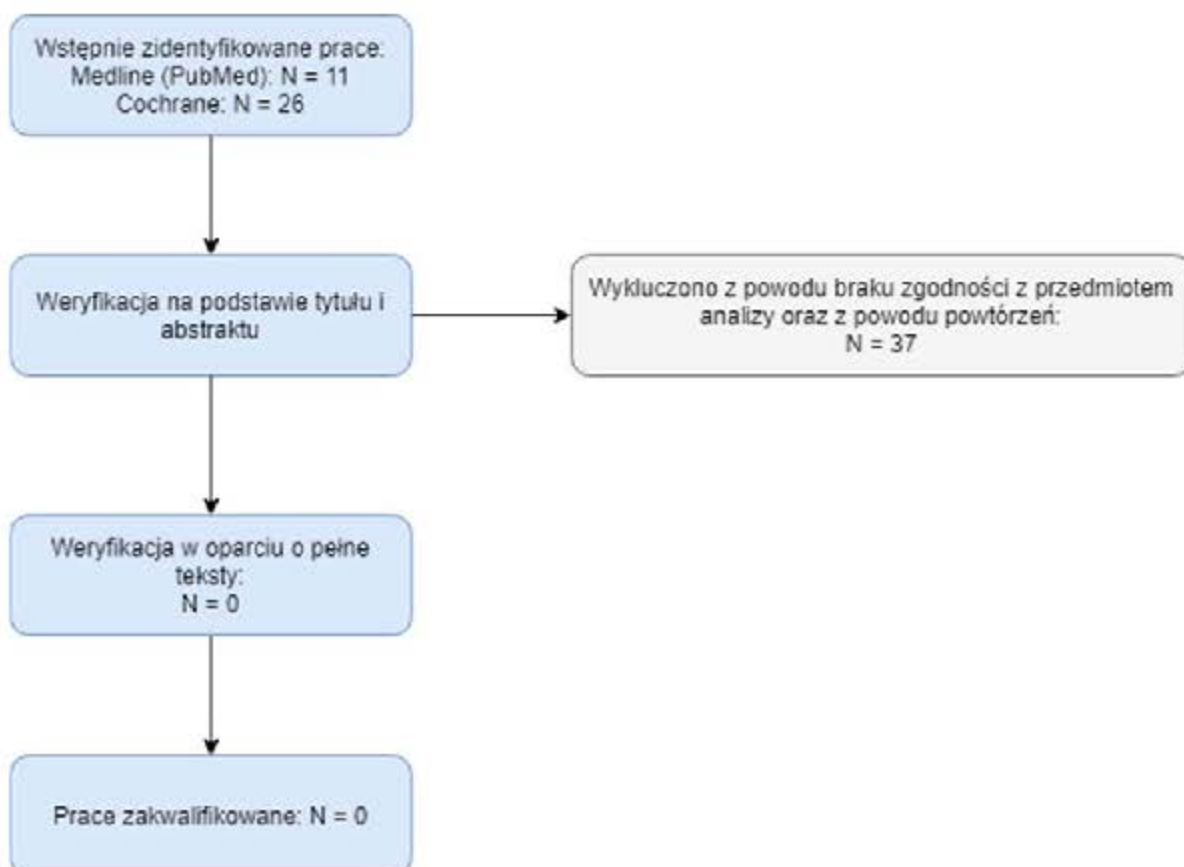
Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy (B.P., K.S.). W toku przeszukiwań baz danych 37 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły kabozantynibu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wynika najprawdopodobniej z faktu, że kabozantynib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu tj. listopad 2018. Dodatkowo, w celu identyfikacji analiz ekonomicznych, w których oceniano kabozantynib

stosowany w II linii leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Na stronie brytyjskiej agencji NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) oraz niemieckiej agencji G-BA (*Gemeinsame Bundesausschuss*) zamieszczono informację o przygotowywanej ocenie kabozantynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów [NICE 2018, G-BA 2018]. W przypadku NICE proces zawieszono 12.10.2018 (firma przygotowuje aktualizację złożonych wniosków), natomiast w przypadku G-BA, rekomendacja ma się pojawić w czerwcu 2019.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 23.

Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



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

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

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie kabozantynibu + BSC względem samego BSC. W modelu uwzględniono również dodatkowe puste pola, w których można wprowadzić dane odnośnie innych technologii opcjonalnych.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Costs”. Polskie dane kosztowe, podpisano w arkuszu „Cost Defaults”. Główne arkusze modelu z danymi wejściowymi tj. „Clinical inputs”, „Costs inputs”, „Utility inputs” bazują na danych uwzględnionych w arkuszach domyślnych („XXX Defaults”).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla subpopulacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu sorafenibem (*sorafenib as only prior therapy*) – populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym. W modelu dostępne są również wyniki dla innych subpopulacji pacjentów, wyodrębnionych z badania CELESTIAL. Populację definiuje się w arkuszu „Executive Summary”.

Model zawiera arkusze podzielone na 6 głównych grup:

- arkusze wejściowe:
 - „Introduction” – arkusz zawierający opis struktury modelu, podsumowanie podstawowych ustawień analizy, wyjaśnienie skrótów wykorzystanych w modelu;
 - „Executive Summary” – arkusz, w którym definiowane są główne parametry modelu tj. analizowana populacja, uwzględnione technologie opcjonalne, horyzont analizy, stopy dyskontowe, źródło danych dla PFS, OS i TTD, modele parametryczne dopasowane do analizowanych krzywych, wartości użyteczności, wysokość progu opłacalności, perspektywa analizy. W powyższym arkuszu przedstawiono również skróte wyniki analizy;
- arkusze wynikowe „Results i „Sensitivity Analyses”:
 - „Detailed results” – arkusz podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
 - „OWSA”, „Tornado”, „PSA”, „Cost-effectiveness plane”, „CEAC”, „Scenario analysis” – arkusze z wynikami analiz wrażliwości tj. z wynikami jednoczynnikowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W przypadku scenariuszowej analizy wrażliwości, autorzy przedstawili jedynie wyniki inkrementalne (inkrement kosztów oraz inkrement QALY) dla porównania kabozantynibu + BSC vs BSC. W celu wygenerowania wyników całkowitych (tj. całkowite koszty oraz całkowite QALY dla poszczególnych analizowanych terapii oraz dodatkowo uzyskania

wartości ceny progowej w przypadku poszczególnych analizowanych scenariuszy) przeprowadzono własną analizę wrażliwości – patrz arkusz „Scenario analysis”;

- arkusze zawierające dane wejściowe „Inputs”:
 - „Clinical inputs” – arkusz podsumowujący parametry kliniczne analizy odnośnie profilu bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia;
 - „NMA inputs” – arkusz z wynikami metaanalizy sieciowej dla porównania wnioskowanej interwencji oraz uwzględnionych technologii opcjonalnych względem regorafenibu. Arkusz, niewykorzystywany w ramach niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w warunkach polskich regorafenib nie stanowi technologii opcjonalnej dla kabozantynibu;
 - „Costs” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
 - „Cost inputs” – arkusz podsumowujący dane kosztowe uwzględnione w modelu;
 - „Utility inputs” – arkusz podsumowujący wartości użyteczności uwzględnione w modelu;
 - „AE Calculation” – arkusz z kalkulacją prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na cykl;
 - „KM Curves” – arkusz z krzywymi Kaplana-Meiera dla poszczególnych analizowanych populacji;
 - „Parametric Curves” – arkusz z modelami parametrycznymi dopasowanymi do poszczególnych analizowanych krzywych;
 - „Parametric values” – arkusz zawierający dane wejściowe potrzebne do wygenerowania krzywych parametrycznych;
 - „NMA parametric values” – arkusz zawierający dane wejściowe potrzebne do wygenerowania krzywych parametrycznych z uwzględnieniem wyników metaanalizy sieciowej;
 - „Parametric curves in use” – arkusz podsumowujący informacje odnośnie krzywych parametrycznych uwzględnionych w analizie podstawowej;
 - arkusze obliczeniowe modelu „Engine”:
 - „Model engine - CABO + BSC” – główne obliczenia dla ramienia kabozantynibu;
 - „Model engine - comparator” – główne obliczenia dla ramienia komparatora;
 - arkusze z wartościami domyślnymi „Defaults” – arkusze z danymi wejściowymi modelu bazują na wartościach domyślnych, w każdym arkuszu z danymi wejściowymi umieszczone są przyciski umożliwiające przywrócenie wartości domyślnych. Każdy
-

główny arkusz z parametrami wejściowymi ma odpowiedni arkusz z parametrami domyślnymi. Polskie dane kosztowe uwzględniono w arkuszu z wartościami domyślnymi dla kosztów tj. „Cost Defaults”;

- arkusz kontrolny „Control”:
 - „Settings” – arkusz podsumowujący podstawowe ustawienia analizy, głównie w zakresie parametrów wybieranych z list rozwijanych.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz scenariuszową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: „Scenario analysis”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA”) umieszczono w arkuszu „Wyniki SA”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Executive summary” oraz „Settings” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka minut.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce H11 w arkuszu „PSA”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilka minut. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

	██████████		
--	------------	--	--

██████████



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	X	
	[REDACTED]	X	
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

一	二	三	四	五
一	二	X	X	
	三			X
四	五	X		
	六	X		
七		X		
		X		
		X		
八				
	九			
	十			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	X		
	[REDACTED]			
[REDACTED]		X		
		X		
		X		
[REDACTED]		X	X	

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tab. 53. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu [PLN]
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOMSUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19
Lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCYNĄ PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BĘLCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	55,00
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	54,00
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	49,70
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersytetu MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	45,00
Mediana		56,19

Tab. 54. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu [PLN]
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCZYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOMSUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	POMATOWE CENTRUM ZDROWIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	56,19
Lubuski	HOSPICJUM IM. LADY RYDER OF WARSAW	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BĘLCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	56,19
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	54,00
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19
Podlaski	HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	52,00
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersytetu MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW.JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,00
Mediana		56,19

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	13
[Redacted]	16
[Redacted]	17
[Redacted]	17
[Redacted]	19
[Redacted]	21
[Redacted]	22
[Redacted]	22
[Redacted]	23
[Redacted]	25
[Redacted]	26
[Redacted]	26
[Redacted]	28
[Redacted]	80
[Redacted]	81
[Redacted]	81
[Redacted]	82
[Redacted]	83
[Redacted]	83
[Redacted]	84
[Redacted]	84
Rys. 22. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.....	91
Rys. 23. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	95

Spis tabel

[REDACTED]	11
Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.	14
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
[REDACTED]	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	27
[REDACTED]	28
Tab. 9. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.	29
Tab. 10. Wynik indeksu EQ-5D-3L dla różnych testowanych modeli.	31
Tab. 11. Różnica między przewidywanymi i obserwowanymi wartościami użyteczności EQ-5D-3L dla modelu Tobita i modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów.	32
Tab. 12. Podsumowanie wartości użyteczności dla przypadku podstawowego w modelu efektywności kosztowej.	33
Tab. 13. Podsumowanie źródeł wartości użyteczności.	33
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
Tab. 16. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego.	38
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
Tab. 29. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	50

Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), 2016.
- AWA kabozantynib 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa. 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc>, dostęp online: 2018.08.28.
- AWA niwolumab 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa. 2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, dostęp online: 2018.08.28.
- Chau 2017** Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:17-25.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx[®], http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf.
- King 2017** King J, Palmer DH, Johnson P, Ross P, Hubner RA, Sumpter K, et al. Sorafenib for the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer - a UK Audit. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2017;29(4):256-62.
- Latimer 2011** Latimer N. Nice DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. What we do 2018 https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/eq5d5l_nice_position_statement.pdf
- NICE TA514** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Regorafenib for previously treated unresectable hepatocellular carcinoma [TA514]. 2018.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

