



Cabometyx[®] (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, marzec 2020

Autorzy

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena wnioskowanej technologii.....	11
■ [REDACTED]	12
■ [REDACTED]	12
2 Metodyka analizy.....	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu	15
2.3.2 Metodyka przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.....	18
2.3.3 Prawdopodobieństwa przejść	20
2.3.4 Kolejne linie leczenia (IV linia leczenia)	26
2.3.5 Zdarzenia niepożądane	26
2.4 Użyteczności	27
2.4.1 Dane z zakresu HRQL w badaniu METEOR	28
2.4.2 Opublikowane badania dotyczących HRQL	30
2.4.3 Zdarzenia niepożądane – użyteczności.....	31
2.4.4 Wartości użyteczności wykorzystane w modelu	31
2.5 Koszty oraz struktura zużycia zasobów	32
2.5.1 Koszt substancji czynnych	33
2.5.2 Koszt podania leczenia.....	34
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia	34
2.5.4 Koszt leczenia podtrzymującego (BSC)	34
2.5.5 Koszt opieki terminalnej (<i>end-of-life cost</i>)	39
2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	45
2.6 Zestawienie parametrów	55
2.7 Zakres analizy wrażliwości	55
2.7.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości	55

2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
2.8	Walidacja modelu	59
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	59
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	59
2.8.3	Walidacja konwergencji	59
3	Wyniki	61
3.1	Kabozantynib vs BSC	61
	■ ■■■■■	61
	■ ■■■■■	66
4	Ograniczenia	73
5	Dyskusja.....	76
6	Wnioski końcowe.....	78
Aneks 1. Przegląd użyteczności		79
	Metodyka przeglądu	79
	Wyniki przeglądu	80
	Omówienie włączonych badań	83
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....		86
	Metodyka przeglądu	86
	Wyniki przeglądu	87
	Omówienie włączonych analiz	89
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....		91
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....		93
Aneks 5. Przedstawienie wyników NMA opartej na krzywych parametrycznych		96
Spis rysunków.....		103
Spis tabel		105
Bibliografia		108

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AICC	skorygowane kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IMDC	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>);
MCMC	podejście <i>Markov Chain Monte Carlo</i>
mRCC	przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobowa (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
■	■
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>)

VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia. Cabometyx® jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10.). Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, Cabometyx® został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT w 3. i kolejnych liniach leczenia raka nerki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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.

Metoda



W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia kabozantynibem z kosztami i konsekwencjami stosowania BSC (najlepszej opieki podtrzymującej). Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości kabozantynibu względem BSC), 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), stworzony przez firmę LASER ANALYTICA na zlecenie wnioskodawcy. 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 dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz przeżycia całkowitego— OS (ang. *overall survival*)]. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania METEOR (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z ewerolimusem) oraz dane pochodzące z metaanalizy sieciowej [dane umożliwiające porównanie kabozantynibu względem BSC (dane z badania RECORD-1)]. Powyżej wymienione badania stanowiły również główne źródło danych wykorzystanych we wniosku dotyczącym refundacji kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. jako kryterium włączenia

do powyższych badań stosowano progresję choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii antyangiogennej. Ze względu na fakt, że nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla subpopulacji pacjentów z korzystnym rokowaniem, leczonych wcześniej ≥ 2 terapiami celowanymi VEGF (nie zidentyfikowano badań RCT, do których kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem), w modelu uwzględniono dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia raportowane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania METEOR oraz do badań dla komparatora. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Jako główne źródło wartości użyteczności, uwzględniono dane oszacowane na podstawie wyników badania METEOR. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. Dane przekazane przez ekspertów klinicznych wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2017 roku, w której porównywano efektywność kosztową kabozantynibu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA do zlecenia MZ 49, 50 i 51/2017.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia. Cabometyx® jest obecnie refundowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (refundacja w ramach programu B.10). Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, Cabometyx® został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa AOTMiT [Cabometyx RDTL] w 3. i kolejnych liniach leczenia raka nerki w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

W przypadku wnioskowanej populacji pacjentów, technologią opcjonalną dla kabozantynibu jest BSC (najlepsze leczenie podtrzymujące) [APD Cabometyx]. Aktualny program lekowy dotyczący leczenia raka nerki (B.10.), nie zawiera żadnych opcji leczenia dla wnioskowanej populacji pacjentów (3. linia leczenia w aktualnym PL, dotyczy leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cytokin oraz po niepowodzeniu tylko jednej linii terapii systemowej). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie AOTMiT, pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 3. linii leczenia raka nerki otrzymał niwolumab – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych (RDTL) [Opdivo RDTL]. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci po niepowodzeniu leczenia niwolumabem w 2. linii leczenia, w związku z czym niwolumab nie stanowi technologii opcjonalnej dla kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu.

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

1.3 Populacja

Analizowano populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem według skali IMDC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna

naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, tj. 3 linia leczenia.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym oceniano kabozantynib stosowany w populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej, tj. badanie METEOR. Do badania METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) włączano pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (nie zidentyfikowano badań RCT, do których kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem). Ponadto do badania METEOR włączano pacjentów z wszystkich grup rokowniczych wg IMDC, tj. pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem. Pacjenci, u których zastosowano ≥ 2 terapii celowanych VEGF stanowili 29% w ramieniu kabozantynibu oraz 30% w ramieniu ewerolimusu, natomiast pacjenci z korzystnym rokowaniem stanowili 20% w ramieniu kabozantynibu oraz 19% w ramieniu ewerolimusu (w żadnej ze zidentyfikowanych publikacji do badania METEOR, nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z korzystnym rokowaniem stosujących 3. linię leczenia raka nerki). Ze względu na fakt, że nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla tak wydzielonej subpopulacji pacjentów (tj. pacjentów z korzystnym rokowaniem, stosujących 3. linię leczenia) w modelu uwzględniono dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia raportowane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania METEOR. Należy podkreślić, że badanie METEOR również stanowiło główne źródło danych we wniosku dotyczącym zasadności finansowania ze środków publicznych kabozantynibu w ramach 3. i kolejnych linii leczenia raka nerki – ratunkowy dostęp do technologii lekowych [Cabometyx RDTL]. Wskazanie uwzględnione w RDTL są zbliżone do wnioskowanego (wszystkie wnioski dotyczyły pacjentów po leczeniu sunitynibem w I linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia, ale we wnioskach nie sprecyzowano z jakiej grupy rokowniczej byli pacjenci).

Podobnie postąpiono w przypadku uwzględnionego komparatora, tj. BSC. W przypadku BSC zidentyfikowano jedno badanie (RECORD-1, ewerolimus vs BSC), w którym uwzględniono pacjentów z progresją choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem – pacjenci, u których zastosowano wcześniej 2 schematy terapii stanowili 26% (dane dla ramienia BSC). W badaniu RECORD-1 podobnie jak w badaniu METEOR uwzględniono pacjentów z wszystkich grup rokowniczych wg MSKCC¹ (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Pacjenci z korzystnym rokowaniem stanowili 28% w ramieniu BSC (w publikacjach do badania RECORD-1, również nie zidentyfikowano danych dotyczących odsetka pacjentów z korzystnym rokowaniem leczonych w 3. linii). W przypadku BSC, podobnie jak w przypadku kabozantynibu, nie zidentyfikowano żadnego badania, do którego rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem.

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

¹ W badaniu RECORD-1 podano wyniki jedynie dla skali MSKCC.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia [Groot 2018].

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

1.5 Perspektywa

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

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

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Średni wiek pacjentów w badaniu METEOR wynosił 61 lat; 100% pacjentów w każdym ramieniu umiera w ciągu 30 lat [Choueiri 2016]. Horyzont 30 lat jest wystarczająco długi, aby odzwierciedlić wszystkie istotne różnice pod względem kosztów i efektów zdrowotnych wśród pacjentów z zaawansowanym RCC. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, tj. 2 lata – horyzont czasowy zbliżony do horyzontu czasowego badania METEOR. Zgodnie z informacjami raportowanymi w publikacji Choueiri 2016 (publikacja stanowiąca główne źródło danych dla badania METEOR²), mediana czasu obserwacji dla ramienia kabozantynibu wносиła 18,7 miesięcy w ramieniu kabozantynibu oraz 18,8 miesięcy w ramieniu ewerolimusu.

² Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie analizy klinicznej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację z nowszymi wynikami dla badania METEOR, przy czym w analizowanym modelu zaimplementowano dane pochodzące z publikacji Choueiri 2016. Wykorzystanie danych z najnowszej publikacji nie było możliwe, ponieważ nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla najnowszych wyników. W niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w II linii leczenia raka

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

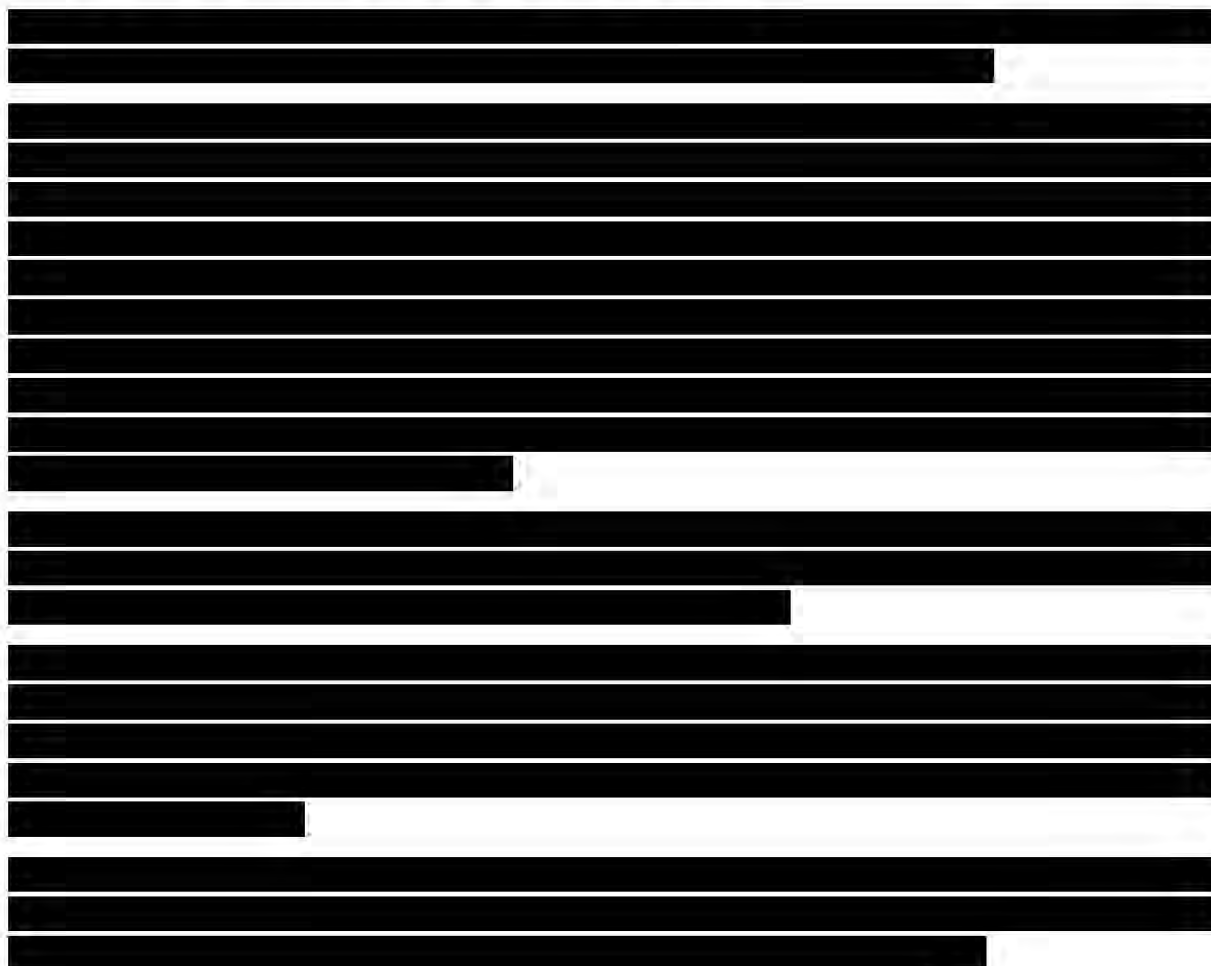
- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

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

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

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

1.7 Cena wnioskowanej technologii



nerkowokomórkowego. W powyższym modelu głównym źródłem danych, podobnie jak w przypadku niniejszej analizy było badanie METEOR, tj. dane z publikacji Choueiri 2016.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[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

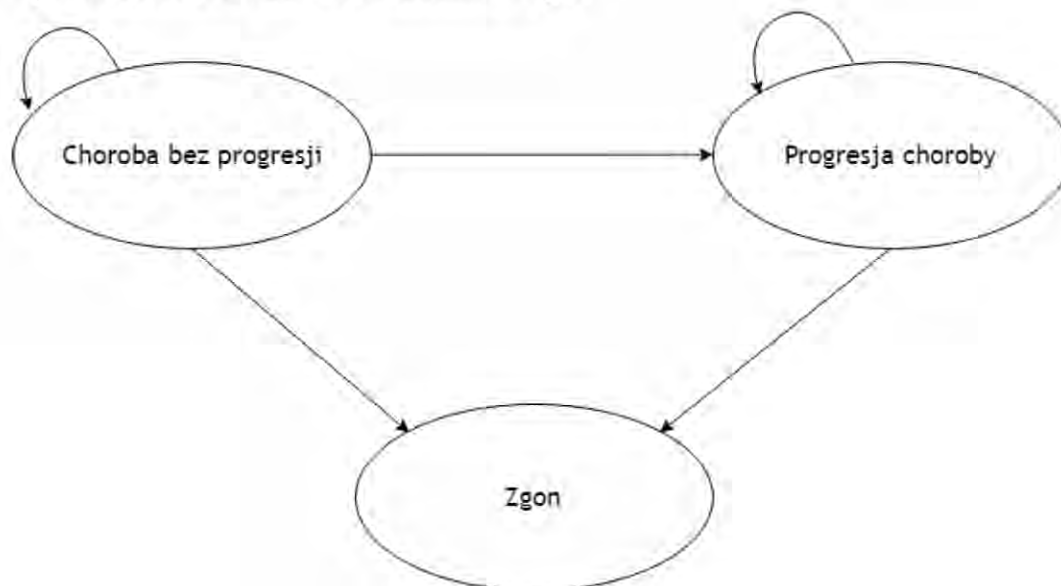
Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony przez firmę *LASER ANALYTICA* na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival 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 dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz przeżycia całkowitego – OS (ang. *overall survival*)]. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania METEOR (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib z ewerolimusem) oraz dane pochodzące z metaanalizy sieciowej [dane umożliwiające porównanie kabozantynibu względem BSC (dane z badania RECORD-1)]. Powyższe wymienione badania stanowiły również główne źródło danych wykorzystanych we wniosku dotyczącym refundacji kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. jako kryterium włączenia do powyższych badań stosowano progresję choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii antyangiogennej. Ze względu na fakt, że nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla subpopulacji pacjentów z korzystnym rokowaniem, leczonych wcześniej ≥ 2 terapiami celowanymi VEGF (nie zidentyfikowano badań RCT, do których kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem), w modelu uwzględniono dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia raportowane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania METEOR oraz do badań dla komparatora. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego [AWA kabozantynib 2017]. Jako główne źródło wartości użyteczności, uwzględniono dane oszacowane na podstawie wyników badania METEOR. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. Dane przekazane przez ekspertów klinicznych wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2017 roku, w której porównywano efektywność kosztową kabozantynibu stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2017].

2.2 Opis modelu

Zastosowano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), uwzględniający krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (pole pod krzywą). Model składa się z trzech stanów zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon (patrz rysunek zamieszczony poniżej). Wszyscy pacjenci są włączani do modelu w stanie zdrowia wolnym od progresji (po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii

celowanej na czynnik wzrostu śródbłotka naczyniowego, VEGF). Pacjenci pozostają w stanie zdrowia wolnym od progresji do czasu, aż doświadczą progresji lub zgonu. Gdy pacjenci przejdą do stanu progresji choroby (ang. *progressed disease*), pozostają w nim aż do zgonu.

Rys. 1. Struktura modelu ekonomicznego.



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

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 28 dni (4 tygodnie), która odpowiada punktom czasowym, w których dokonywano pomiarów analizowanych parametrów oraz częstości wizyt *follow-up* w kluczowym badaniu METEOR. Dodatkowo wprowadzono korektę połowy cyklu, aby uzyskać precyzyjne oszacowania PFS, OS i TTD [czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*)].

Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.

Parametr	Podejście	Źródło/Uzasadnienie
Model	Model populacyjny uwzględniający krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>partitioned survival model</i>).	Struktura wykorzystanego modelu należy do standardowych metod stosowanych w analizie przeżycia pacjentów z chorobami nowotworowymi.
Stany zdrowia	Trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon.	Struktura modelu i wykorzystywane stany zdrowotne odzwierciedlają naturalny przebieg choroby, co więcej, są typowe dla modelowania w chorobach onkologicznych.

Parametr	Podejście	Źródło/Uzasadnienie
Zdarzenia niepożądane	Włączone do modelu jako 1 zdarzenie czasowe. Wiążą się z dodatkowym kosztem i utratą użyteczności.	W oparciu o zaobserwowane zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 pojawiające się podczas leczenia (TEAE), występujące u więcej niż 5% populacji i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. W modelu założono, że u pacjentów z ramienia BSC nie występują żadne zdarzenia niepożądane.
Jakość życia związana ze zdrowiem	Oszacowano wartości użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia. Założono, że użyteczności zarówno dla stanu przed progresją jak i po niej są niezwiązane ze stosowanym leczeniem.	Użyteczności oparto na wynikach kwestionariusza EQ-5D, który został wykorzystany w badaniu METEOR. Przyjęto, że w przypadku wszystkich analizowanych terapii występują użyteczności specyficzne dla danych stanów zdrowia oraz redukcje użyteczności związane z doświadczanymi przez pacjentów zdarzeniami niepożądanymi.
Zużycie zasobów i koszty	Koszty leczenia wnioskowaną interwencją Koszty monitorowania leczenia Koszty leczenia podtrzymującego Koszty opieki terminalnej Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W oparciu o referencyjne koszty dla Polski, literaturę i opinie ekspertów.

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol; TEAE – zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie METEOR [Choueiri 2016]. Dane dotyczące OS i PFS w badaniu METEOR wykorzystano w celu oszacowania odsetka pacjentów w każdym ramieniu terapii w każdym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia po progresji w danym punkcie czasowym oszacowano jako różnicę pomiędzy przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z BSC, w modelu zaimplementowano dane z metaanalizy sieciowej, dzięki którym możliwe było porównanie wyżej wymienionych terapii w sposób pośredni. W ramach porównania pośredniego uwzględniono badanie RECORD-1 (ewerolimus vs BSC). Powyżej wymienione badania stanowiły również główne źródło danych wykorzystanych we wniosku dotyczącym refundacji kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. jako kryterium włączenia do powyższych badań stosowano progresję choroby po co najmniej jednej wcześniejszej terapii antyangiogennej. Ze względu na fakt, że nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla subpopulacji pacjentów z grupy korzystnego ryzyka, leczonych wcześniej ≥ 2 terapiami celowanymi VEGF,

w modelu uwzględniono dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia raportowane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania METEOR oraz do badań dla komparatora. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego [AWA kabozantynib 2017], tj. model, w którym wykorzystano dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla całej populacji pacjentów uwzględnionych m.in. w badaniach METEOR oraz RECORD-1.

Należy podkreślić, że dostępne dowody wskazują, że liczba wcześniejszych terapii nie wpływa na względną skuteczność kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem (w badaniu METEOR wyniki były spójne bez względu na liczbę wcześniejszych terapii). Podobne wnioski płyną również z badania RECORD-1 – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Skuteczność leczenia w zależności od liczby wcześniej stosowanych terapii*.

Liczba stosowanych terapii	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)	Źródło
METEOR, kabozantynib vs ewerolimus			
1	0,52 (0,41; 0,66)	0,65 (0,50; 0,85)	Choueiri 2016
≥2	0,51 (0,35; 0,74)	0,73 (0,48; 1,10)	
RECORD-1, ewerolimus vs BSC			
1	0,32 (0,24; 0,43)	-	Calva 2012
2	0,32 (0,19; 0,54)	-	

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*).

* W tabeli przedstawiono wyniki z publikacji, z których dane zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie analizy klinicznej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację z nowszymi wynikami dla badania METEOR, przy czym w analizowanym modelu zaimplementowano dane pochodzące z publikacji Choueiri 2016. W niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego – wniosek z 2017 roku. W powyższym modelu głównym źródłem danych, podobnie jak w przypadku niniejszej analizy było m.in. badanie METEOR oraz RECORD-1.

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z korzystnym rokowaniem. Jak wspomniano w rozdziale 1.3, zarówno do badania METEOR jak i do badania RECORD-1 włączano pacjentów z wszystkich grup rokowniczych. W obu badaniach większość stanowili pacjenci z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania, tj. w badaniu METEOR uwzględniono jedynie 16% pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka (wg IMCD), natomiast w badaniu RECORD-1: 15% (wg MSKCC). Zarówno w grupie z korzystnym jak i pośrednim rokowaniem uzyskano zbliżone wyniki zarówno w przypadku OS jak i PFS.

Tab. 4. Skuteczność terapii w zależności od rokowania.

Rokowanie	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)	Źródło
METEOR, kabozantynib vs ewerolimus (wg skali IMCD)			
Korzystne	0,47 (0,30; 0,76)	0,70 (0,34; 1,41)	Choueiri 2016

Rokowanie	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)	Źródło
Pośrednie	0,48 (0,37; 0,62)	0,65 (0,49; 0,85)	
Niekorzystne	0,67 (0,48; 1,04)	0,74 (0,48; 1,15)	
RECORD-1, ewerolimus vs BSC (wg skali MSKCC)			
Korzystne	0,31 (0,19; 0,50)	-	Calva 2012
Pośrednie	0,32 (0,22; 0,44)	-	
Niekorzystne	0,44 (0,22; 0,85)	-	

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); IMCD – *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSKCC – *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*).

* W tabeli przedstawiono wyniki z publikacji, z których dane zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie analizy klinicznej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację z nowszymi wynikami dla badania METEOR, przy czym w analizowanym modelu zaimplementowano dane pochodzące z publikacji Choueiri 2016. W niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego – wniosek z 2017 roku. W powyższym modelu głównym źródłem danych, podobnie jak w przypadku niniejszej analizy było m.in. badanie METEOR oraz RECORD-1.

Tabela zamieszczona poniżej podsumowuje kluczowe parametry z zakresu skuteczności, uwzględnione w analizowanym modelu.

Tab. 5. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności w modelu.

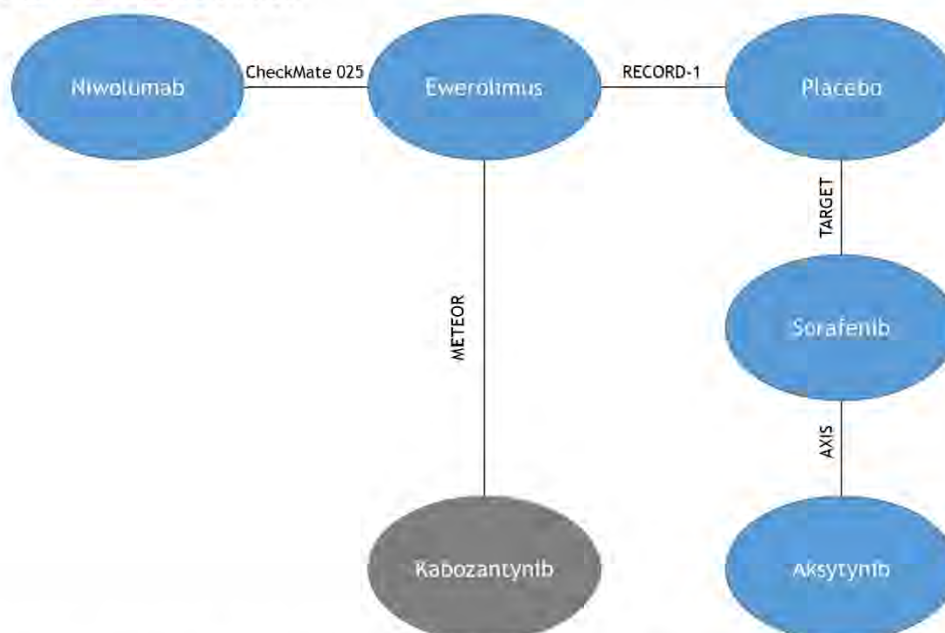
Parametr	Dane wejściowe w modelu
Efektywność kliniczna	Dane z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) – dane wykorzystane we wniosku dotyczącym 2. linii leczenia. Zarówno w przypadku 2. linii leczenia jak i wnioskowanej populacji wykorzystano te same źródła danych, tj. badanie METEOR oraz RECORD-1. Krzywe efektywności klinicznej dla BSC skorygowano względem badania METEOR.
Modele parametryczne uwzględnione w modelu (PFS, OS, TTD)	Eksponencjalny Gompertza Log-logistyczny Log-normalny Weibulla
Najlepiej dopasowane modele parametryczne do PFS, OS i TTD	PFS: log-normalny OS: log-normalny TTD: log-normalny

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free-survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

2.3.2 Metodyka przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Jak wspomniano powyżej w modelu wykorzystano dane z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) – dane wykorzystane we wniosku dotyczącym 2. linii leczenia. Wyniki z NMA pochodzą z sieci, w których oprócz kabozantynibu, BSC oraz ewerolimusu (substancja wykorzystana na użytek porównania pośredniego) uwzględniono również badania dla innych substancji, tj. badania dla aksytynibu, sorafenibu i niwolumabu (badanie TARGET, AXIS oraz CheckMate 025). Uwzględnienie dodatkowych badań w niewielkim stopniu może wpłynąć na wyniki porównania kabozantynibu z BSC, ponieważ BSC uwzględniono również jako komparator w badaniu TARGET (porównanie sorafenibu z BSC). Na rysunku poniżej przedstawiono sieć wykorzystaną w celu przeprowadzenia porównania pośredniego kabozantynibu z BSC.

Rys. 2. NMA dla OS i PFS.



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

W przypadku NMA opartej na HR, założenie proporcjonalnego hazardu zachodzi dla każdej porównywanej pary komparatorów uwzględnionych w analizie, co nie zawsze może być prawdą. Gdy dojdzie do naruszenia założenia proporcjonalnego hazardu, parametr HR będzie zależał od czasu. Zastosowanie stałej wartości HR, w takich przypadkach nie jest pożądane (HR może zmieniać się wraz z upływem czasu). NMA oparta na krzywych parametrycznych nie stosuje założenia proporcjonalnego hazardu między porównywanymi parami komparatorów. W celu wyboru odpowiedniej metody NMA testowano założenie proporcjonalnego hazardu dla krzywych wyekstrahowanych z badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. Wyniki przeprowadzonego testu wykazały, że w przypadku krzywych z badania METEOR oraz RECORD-1, założenie proporcjonalnego hazardu zostało

spełnione (przy czym w przypadku badania CheckMate 025, które również było uwzględnione w ramach analizowanej NMA, założenie proporcjonalnego hazardu nie zostało spełnione). W związku z powyższym uznano, że NMA oparta na krzywych parametrycznych jest bardziej odpowiednia względem NMA opartej na HR. NMA opartą na krzywych parametrycznych wykonano w sposób opisany w publikacji Ouwens et al. 2011 [Ouwens 2010].

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

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

W tabelach zamieszczonych poniżej, podsumowano wyniki przeprowadzonej NMA.

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 text]

Oczekiwane parametryczne krzywe przeżycia – patrz rysunki zamieszczone w aneksie 5, niezależnie od wykorzystanego modelu parametrycznego, wykazały przewagę kabozantynibu względem komparatora uwzględnionego w analizie (BCS). Statystyki przeprowadzone w zakresie sprawdzenia dopasowania danych do poszczególnych modeli wykazały, że model Weibulla, Gompertza oraz eksponencjalny charakteryzują się najgorszym dopasowaniem (informacje na temat dopasowania modeli parametrycznych do danych opisano w rozdziale 2.3).

2.3.3 Prawdopodobieństwa przejść

2.3.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3.3.3 Czas do przerwania leczenia (TTD)

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

[Redacted text block]

2.3.3.4 Zmiany w prawdopodobieństwach przejść wraz z upływem czasu

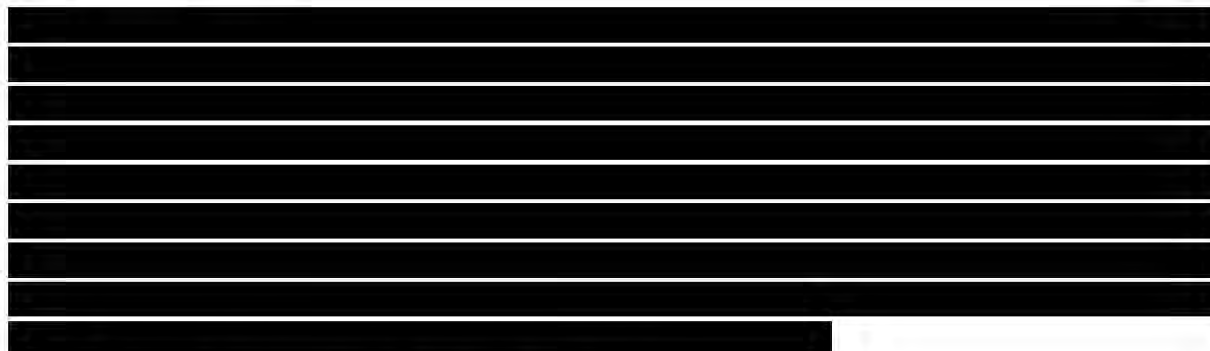
Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy (30 lat), krzywe ekstrapolowano poza czas trwania badania klinicznego (do końca horyzontu czasowego założonego w modelu). Wiąże się to z niepewnością oszacowanych wyników.

2.3.4 Kolejne linie leczenia (IV linia leczenia)



[Redacted]

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



2.3.5 Zdarzenia niepożądane

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

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

Tab. 14. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie (%)	
	Kabozantynib N=331	BSC
Anemia	5,7%	0,0%
Biegunka	13,0%	0,0%
Zmęczenie	10,9%	0,0%
Hiperglikemia	0,9%	0,0%
Nadciśnienie	14,8%	0,0%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	8,2%	0,0%

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.4 Użyteczności

W pierwszym kroku przeprowadzono własny przegląd wartości użyteczności (patrz aneks 7). W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy pod względem raportowanych wrażeń użyteczności, tj. dwa badania pierwotne oceniające jakość życia pacjentów włączonych do badań klinicznych (CheckMate 025 i METEOR) oraz dwie analizy ekonomiczne. W przypadku żadnej ze zidentyfikowanych prac, nie odnaleziono wartości użyteczności dedykowanych populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i korzystnym rokowaniem wg skali IMDC leczonych w 3. linii leczenia. Wszystkie zidentyfikowane prace dotyczyły ogólnie populacji po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii VEGF, czyli II jak i kolejne linie leczenia i opierały się głównie na wynikach badań METEOR oraz CheckMate 025.

W przypadku badań pierwotnych [Cella 2016, Cella 2018] raportowano tylko wyjściowe wartości użyteczności, które uznano za wartości użyteczności odpowiadające stanowi bez progresji choroby (w publikacjach nie raportowano wartości użyteczności dla stanu progresji choroby, w celu wykorzystania danych z publikacji Cella 2016, Cella 2018 konieczne byłoby połączenie danych z kilku badań). Jedna ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych [McCrea 2018] dotyczyła porównania niwolumabu z ewerolimusem. Wartości użyteczności raportowane w powyższej analizie oszacowano na podstawie wyników badania CheckMate 025. W publikacji McCrea 2018, w przypadku stanu bez progresji choroby, wartości użyteczności raportowano w zależności od odpowiedzi na leczenie, natomiast w analizowanym modelu uwzględniono tylko jedną wartość użyteczności. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wartości użyteczności przedstawionych w zidentyfikowanych publikacjach nie wykorzystano w ramach niniejszej analizy.

W przypadku analizy ekonomicznej Meng 2018, wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania METEOR – badanie stanowiące główne źródło danych

wykorzystanych w analizowanym modelu. Autorzy analizowanego modelu również wykorzystali w nim wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania METEOR. Wartości oszacowane przez autorów modelu różnią się nieco od tych przedstawionych w publikacji Meng 2018. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że w niniejszym modelu wartości EQ-5D-5L przekształcono w pojedynczą wartość indeksu znormalizowaną w siedmiu różnych krajach, natomiast w publikacji Meng 2018 zastosowano wartości indeksu oszacowane przy wykorzystaniu jedynie algorytmu brytyjskiego. W przypadku analizy ekonomicznej Meng 2018 uzyskano nieco lepsze wartości użyteczności (wyższe wartości użyteczności zarówno dla stanu bez progresji choroby jak i progresji choroby) względem wartości użyteczności zastosowanych przez autorów modelu. Ze względu na fakt, że wartości użyteczności wykorzystane przez autorów modelu były nieco gorsze i spełniały kryterium konserwatywności (wartości użyteczności z publikacji Meng 2018 dawały nieco lepsze wyniki), wykorzystano je jako główne źródło danych w analizie.

Poniżej omówiono źródła wartości użyteczności wykorzystane przez autorów modelu.

2.4.1 Dane z zakresu HRQL w badaniu METEOR

[Redacted content]

[Redacted content]

2.4.2 Opublikowane badania dotyczących HRQL

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

Systematyczny przegląd literatury koncentrował się na dowodach z opublikowanych oryginalnych badań klinicznych (dodatkowo autorzy modelu przeszukali zgłoszenia do NICE w zakresie kluczowych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu raka nerki).

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

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

Wartości użyteczności dla PFS oszacowane na podstawie badania AXIS [NICE aksytynib] i CheckMate025 [NICE niwolumab] stanowią najniższe i najwyższe oszacowanie wartości użyteczności dla stanu zdrowia bez progresji zidentyfikowane w literaturze. Eksperti kliniczni, których opinie zasięmano w ramach oceny niwolumabu (*single technology appraisal*) stwierdzili, że różnica pomiędzy oszacowanymi wartościami użyteczności wynika najprawdopodobniej z różnic pod względem demografii pacjentów uwzględnionych w badaniach, a nie z otrzymanych terapii [NICE niwolumab].

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

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

Tab. 17. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności dla PFS i stanu zdrowia po progresji.

Stan	METEOR	Aksytynib	Ewerolimus	Niwolumab	Swinburn et al. 2010
Bez progresji	■	0,692	0,758	0,800	0,795
Progresja	■	0,610	0,683	0,730	0,355

Stan	METEOR	Aksyty nib	Ewerolimus	Niwolumab	Swinburn et al. 2010
------	--------	------------	------------	-----------	----------------------

b.d. – brak danych.

2.4.3 Zdarzenia niepożądane – użyteczności

W tabeli poniżej podsumowano przegląd dostępnych dekrementów użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

--

Tab. 18. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Źródło	Dekrement użyteczności/wartość użyteczności	Opis
Ewerolimus [NICE ewerolimus]	0,05	Dekrement użyteczności związany z występowaniem duszności u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
Niwolumab [NICE niwolumab]	0,150	Wirusowe zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)
	0,100	Biegunka
	0,081	Niedokrwistość
	0,130	Zapalenie płuc
Swinburn et al. 2010	0,676	Stan stabilny z niedokrwistością stopnia III
	0,534	Stan stabilny z biegunką stopnia III
	0,591	Stan stabilny ze zmęczeniem stopnia III
	0,540	Stan stabilny z nudnościami stopnia III
	0,642	Stan stabilny z nadciśnieniem stopnia III
	0,469	Stan stabilny z erytrodyzestezją dłoniowo-podeszwową stopnia III

2.4.4 Wartości użyteczności wykorzystane w modelu

[REDACTED]

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

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

2.5 Koszty oraz struktura zużycia zasobów

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.1 Koszt substancji czynnych

2.5.1.1 Kabozantynib

[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]

2.5.2 Koszt podania leczenia

Kabozantynib jest lekiem stosowanym doustnie, z związku z powyższym nie generuje żadnych kosztów podania.

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem nerki – procedura nr 5.08.08.0000016 (Diagnostyka w programie leczenia raka nerki). Zgodnie z załącznikiem nr 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia 160/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000016 wyceniono na 3 199,00 PLN – patrz Tab. 22. koszty monitorowania leczenia uwzględniono jedynie w przypadku kabozantynibu. Nie uwzględniono ich w przypadku BSC, ponieważ założono, że koszty monitorowania pacjentów uwzględnione są w koszcie BSC (w ramach kosztów BSC uwzględniono m.in. koszt wizyty u onkologa).

Tab. 22. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	5.08.08.0000016	3 199,00

2.5.4 Koszt leczenia podtrzymującego (BSC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 Koszty zdarzeń niepożądanych

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.6.1 Anemia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

2.5.6.2 Biegunka

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.6.3 Nadciśnienie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]

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

2.5.6.5 Hiperglikemia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.6.6 Zmęczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 9.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały

najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- dyskонтowanie – wg zaleceń AOTMiT:
 - brak dyskонтowania kosztów i efektów;
- horyzont analiz:
 - krótszy horyzont analizy, tj. 2 lata;
- modele parametryczne dla krzywej PFS:
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej OS (w przypadku OS skorygowanego o *cross-over*):
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej OS (w przypadku nieskorygowanego OS):
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla;
- modele parametryczne dla krzywej TTD:
 - eksponencjalny, Gompertza, log-logistyczny oraz Weibulla;
- parametry użyteczności:
 - średni dekrement użyteczności z powodu progresji choroby;
- koszty:
 - brak kosztów ponoszonych na kolejne linie leczenia (IV linia leczenia, BSC);
 - brak kosztów ponoszonych na opiekę terminalną.

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

[Redacted Title]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[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 modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

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

W tabeli zamieszczonej poniżej zestawiono parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu i pokrywają się one z tym co jest sugerowane w literaturze, tj. żeby rozkład gamma stosować do kosztów, beta do użyteczności [Briggs 2006].

Tab. 63. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE oraz progresją, czas oczekiwania na leczenie w IV linii, czas leczenia BSC w IV linii, czas trwania zdarzeń niepożądanych (tygodnie), średnia liczba epizodów zdarzeń niepożądanych na pacjenta
Beta	Wartości użyteczności dla stanu: brak progresji
Gamma	Koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach 3. linii leczenia, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*).

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 BSC skuteczności kabozantynibu, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionych technologii opcjonalnych parametrów krzywych Kaplana-Meiera oszacowanych dla kabozantynibu oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla kabozantynibu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY (tj. w przypadku porównania kabozantynibu z BSC uzyskano QALY na poziomie 2,13).

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu [AEK Cabometyx]. Wszystkie badania zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej charakteryzowały się znacznie krótszym horyzontem obserwacji względem horyzontu uwzględnionego w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania bazy PubMed oraz Cochrane, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, przy czym zidentyfikowana analiza ekonomiczna dotyczyła 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która dotyczyłaby kolejnych linii leczenia raka nerki. Przy czym należy podkreślić, że niniejsza analiza opiera się na wynikach badań, które również uwzględniono jako główne źródło danych w zidentyfikowanej analizie. W przypadku porównania z BSC terapia kabozantynibem okazała się droższą, ale skuteczniejszą opcją leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Podsumowując, wnioski płynące z przeprowadzonej analizy ekonomicznej są tożsame jak w zidentyfikowanej analizie ekonomicznej.

W toku przeszukiwania baz danych dodatkowo zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których autorzy wykorzystali model ekonomiczny oceniany również w ramach niniejszej analizy [Meng 2018, Elsada 2017] – wyników z powyższych analiz nie omówiono w ramach niniejszej analizy, ponieważ nie zawierały one porównania kabozantynibu z BSC. Publikacja Elsada 2017 dotyczyła oceny kabozantynibu przeprowadzonej przez NICE. Na stronie NICE odnaleziono raport dostarczony przez wnioskodawcę oraz uwagi ERG dotyczące analizowanego modelu. Większość zarzutów komisji ERG była nieistotna z punktu widzenia

oceny w Polsce, tj. uwzględnienie porównywalnej skuteczności aksytynibu i ewerolimusu, uwzględnienie badania TARGET w sieci (powyższe badanie nie stanowiło źródła danych wykorzystanych w ramach niniejszej analizy). Jedną z uwag podanych przez ERG dotyczyła wartości użyteczności. Zdaniem ERG wartości użyteczności wykorzystane w analizie różniły się względem wartości użyteczności raportowanych w innych odnalezionych źródłach (były wyższe). Przy czym ERG zauważyło, że ta różnica może wynikać z faktu, że w badaniu METEOR zastosowano nowszą wersję kwestionariusza EQ-5D, tj. kwestionariusz EQ-3D-5L. Ponadto ERG podkreśliła, że podejście dotyczące wykorzystania wartości użyteczności pochodzących z tego samego źródła co dowody kliniczne jest słusznym postępowaniem.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym oceniano kabozantynib stosowany populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej, tj. badanie METEOR. Do badania METEOR (kabozantynib vs ewerolimus) włączano pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (nie zidentyfikowano badań RCT, do których kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem). Ponadto do badania METEOR włączano pacjentów z wszystkich grup rokowniczych wg IMDC, tj. pacjenci z korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniem. Pacjenci, u których zastosowano ≥ 2 terapii celowanych VEGF stanowili 29% w ramieniu kabozantynibu oraz 30% w ramieniu ewerolimusu, natomiast pacjenci z korzystnym rokowaniem stanowili 20% w ramieniu kabozantynibu oraz 19% w ramieniu ewerolimusu (w żadnej ze zidentyfikowanych publikacji do badania METEOR, nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z korzystnym rokowaniem stosujących 3. linię leczenia raka nerki). Ze względu na fakt, że nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla tak wydzielonej subpopulacji pacjentów (tj. pacjentów z korzystnym rokowaniem, stosujących 3. linię leczenia) w modelu uwzględniono dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia raportowane dla całej populacji pacjentów włączonych do badania METEOR. Podobnie postąpiono w przypadku uwzględnionego komparatora, tj. BSC, w przypadku którego również zidentyfikowano badanie do którego włączano pacjentów leczonych wcześniej 1 lub 2 schematami terapii antyangiogennej oraz pacjentów ze wszystkich grup rokowniczych. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano model, który oceniany był we wniosku dotyczącym stosowania kabozantynibu w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego [AWA kabozantynib 2017], tj. model, w którym wykorzystano dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej dla całej populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach METEOR oraz RECORD-1. Ponadto należy podkreślić, że dowody wskazują, że liczba wcześniejszych terapii nie wpływa na względną skuteczność kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem (w badaniu METEOR wyniki były spójne bez względu na liczbę wcześniejszych terapii) oraz fakt, że w grupie z korzystnym jak i pośrednim rokowaniem uzyskano zbliżone wyniki zarówno w przypadku OS jak i PFS (większość pacjentów uwzględnionych w badaniach METEOR oraz RECORD-1 charakteryzowała się korzystnym/pośrednim rokowaniem).
- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących kabozantynib z BSC, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania kabozantynibu z wyżej wymienionym komparatorem, były wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej. Autorzy modelu wykonali metaanalizę opartą na krzywych parametrycznych, w przypadku której nie stosuje się założenia proporcjonalnego hazardu między porównywanymi parami komparatorów (w przypadku NMA opartej na HR, założenie proporcjonalnego hazardu zachodzi dla każdej porównywanej pary

komparatorów, co byłoby nie do spełnienia w przypadku krzywych z badania CheckMate 025, które zostało również uwzględnione przez autorów przeprowadzonej NMA). W przypadku analizy klinicznej przeprowadzono jedynie porównanie pośrednie i przedstawiono wyniki dla populacji ITT uwzględnionej w analizowanych badaniach oraz wyniki dla subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych terapii VEGF oraz wyniki dla subpopulacji pacjentów z korzystnym rokowaniem. Jak wspomniano powyżej, ze względu na brak dostępu do danych poziomu pacjenta, wyników uzyskanych dla subpopulacji nie można było zaimplementować do modelu ekonomicznego. Zarówno w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego, jak i NMA opartej na krzywych parametrycznych, uzyskano wyniki świadczące o przewadze kabozantynibu nad BSC.

- Wyniki z NMA pochodzą z sieci, w których oprócz kabozantynibu, BSC oraz ewerolimusu (substancja wykorzystana na użytek porównania pośredniego) uwzględniono również badania dla innych substancji, tj. badania dla aksytynibu, sorafenibu oraz niwolumabu (badanie TARGET, AXIS i CheckMate 025). Uwzględnienie dodatkowych badań w niewielkim stopniu może wpłynąć na wyniki porównania kabozantynibu z BSC, ponieważ BSC uwzględniono również jako komparator w badaniu TARGET (porównanie sorafenibu z BSC).
- W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji Choueiri 2016 (data odcięcia danych 31 grudnia 2015). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie analizy klinicznej, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację z nowszymi wynikami dla badania METEOR, tj. publikację Motzer 2018 (data odcięcia danych 2 października 2016), przy czym nie dysponowano danymi z poziomu pacjenta dla nowszych danych, co uniemożliwiło uwzględnienie ich w analizowanym modelu ekonomicznym. W publikacji Motzer 2018 wydłużyła się mediana czasu przeżycia pacjentów z ramienia ewerolimusu (z 16,5 miesięcy w publikacji Choueiri 2016 do 17,1 miesięcy w publikacji Motzer 2018), w przypadku ramienia kabozantynibu mediana czasu przeżycia pozostała bez zmiany (tj. 21,4 miesiące w obu przypadkach), co przyczyniło się do nieznacznego pogorszenia HR, tj. HR 0,70 (0,58-0,85) w Motzer 2018 vs 0,66 (0,53-0,83) w Choueiri 2016. Przy czym należy podkreślić, że w obu przypadkach została zachowana istotna statycznie przewaga kabozantynibu nad ewerolimusem, a różnice w wynikach uzyskanych w obu publikacjach są nieznaczące.
- Zarówno w przypadku kabozantynibu jak i BSC nie zidentyfikowano żadnego badania, do którego rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu leczenia niwolumabem. Ze względu na brak badań oceniających kabozantynib i BSC stosowane po nieskuteczności terapii niwolumabem w modelu uwzględniono wyniki z badań do których rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu terapii VEGF, zarówno w I jak i 2. linii leczenia.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają ekstrapolację.

- W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, natomiast w modelu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia, również te które wystąpiły w mniejszej populacji chorych (<5%). Ze względu na fakt, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, stanowią niewielką część wszystkich kosztów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy (koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w dożywotnim horyzoncie (30 lat) dla kabozantynibu oszacowano na poziomie 702 PLN, natomiast dla BSC na poziomie 0 PLN), w związku z powyższym nie wpływają w znacznym stopniu na wyniki końcowe analizy.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane prace dotyczyły ogólnie populacji po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii VEGF czyli II jak i kolejne linie leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej głównym źródłem wartości użyteczności wykorzystanych w analizowanym modelu było badanie METEOR (badanie stanowiące główne źródło danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kabozantynibem). Ostatni pomiar jakości życia w badaniu METEOR przeprowadzono po 30 dniach od podania ostatniej dawki badanego leku, w związku z czym krótki okres obserwacji pod względem oceny HRQL po zaprzestaniu stosowania badanego leku może prowadzić do przeszacowania użyteczności pacjentów podczas progresji choroby. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną wartość dekrementu użyteczności z powodu progresji choroby, uzyskaną na podstawie wyników z badań zidentyfikowanych przez autorów modelu.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania kabozantynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [kabozantynib], monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano 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 wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. choroby bez progresji, progresji choroby, dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), 19.03.2020.

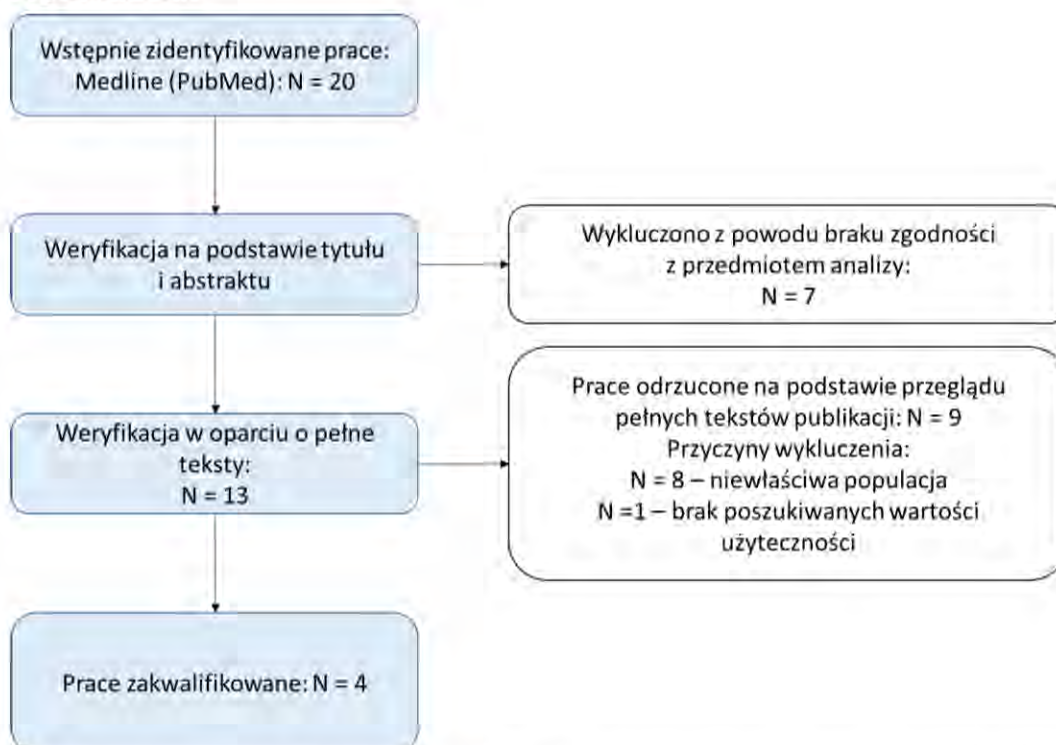
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	32 564
#2	Carcinoma, Renal Cell[Text Word]	32 565
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#4	Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	44 502
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	4
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	34 590
#7	Renal Cell Adenocarcinoma*[Text Word]	119
#8	Adenocarcinoma Of Kidney*[Text Word]	18
#9	Kidney, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#10	Kidneys, Adenocarcinoma Of[Text Word]	0
#11	Renal Cell Cancer*[Text Word]	3 392
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	8
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	39 975
#14	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	5
#15	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	40 750
#16	Renal Adenocarcinoma*[Text Word]	1 117
#17	Nephroid Carcinoma*[Text Word]	3
#18	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#19	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#20	Clear Cell Renal Cell Carcinoma*[Text Word]	4 050
#21	Clear Cell Renal Carcinoma*[Text Word]	729
#22	Grawitz Tumor*[Text Word]	85
#23	Tumor, Grawitz[Text Word]	0
#24	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	0
#25	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	190
#26	Hypernephroid Carcinoma*[Text Word]	79
#27	Hypernephroma*[Text Word]	1 370
#28	Collecting Duct Carcinoma of the Kidney*[Text Word]	74
#29	Renal Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	32
#30	Collecting Duct Carcinoma*[Text Word]	347
#31	Carcinoma, Collecting Duct[Text Word]	1
#32	Carcinomas, Collecting Duct[Text Word]	549
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	53 035
#34	Euroqol [Text Word]	5 383
#35	EQ-5D [Text Word]	7 723
#36	#34 OR #35	10 157
#37	#33 AND #36	20

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 20 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 4 badania. Między analitykami dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji nie było niezgodności. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności.



W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Tab. 71. Prace włączone do opracowania.

Kod badania	Publikacja
Cella 2016 (CheckMate 025)	Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jul;17(7):994-1003.
Cella 2018 (METEOR)	Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DY, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Mar 10;36(8):757-764.
McCrea 2018 (CheckMate 025)	McCrea C, Johal S, Yang S2, Doan J. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. <i>Exp Hematol Oncol.</i> 2018 Feb 9;7:4.
Meng 2018	Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R1, Dinet J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018 Apr 23;10:243-250.

Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Castellano 2009	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. <i>Ann Oncol.</i> 2009 Nov;20(11):1803-12.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1).
Cella 2008	Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Aug 1;26(22):3763-9.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1).
Cella 2010	Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. <i>Br J Cancer.</i> 2010 Feb 16;102(4):658-64.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1).
Cella 2012	Cella D, Pickard A.S, Duh M.S, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, Neary M.P, McCann L, Hodge R, Sternberg C.N. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. <i>European Journal of Cancer</i> 2012;48(3):311-23.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1). Do badania włączano jedynie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami.
Cella 2013	Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. <i>Br J Cancer.</i> 2013 Apr 30;108(8):1571-8.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Groot 2018	de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Qual Life Res.</i> 2018 Jan;27(1):115-124.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano również pacjentów z niejasnokomórkowym typem raka nerki. Ponadto w badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii (stan wolny od progresji) oraz dla pacjentów z progresją po leczeniu w I linii.
Hoyle 2010	Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Value in Health</i> 2010;13(1):55-60.	Niewłaściwa populacja. Analiza ekonomiczna dotyczy sorafenibu stosowanego w 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego, przy czym 2. linia leczenia jest zdefiniowana jako niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem cytokin.
Yang 2010	Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α <i>British Journal of Cancer</i> 2010;102(10):1456-60.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1).
Zbrozek 2010	Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, Parasuraman S. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2010;28(7):577-84.	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla populacji wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci naiwni na leczenie inhibitorami VEGF czy też inhibitorami PD-1).

PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy Pub-Med zidentyfikowano 4 badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. dwa badania pierwotne oceniające jakość życia pacjentów włączonych do badań klinicznych (CheckMate

025 i METEOR) oraz dwie analizy ekonomiczne. W przypadku badań pierwotnych [Cella 2016, Cella 2018] raportowano tylko wyjściowe wartości użyteczności, które uznano za wartości użyteczności odpowiadające stanowi bez progresji choroby (w publikacjach nie raportowano wartości użyteczności dla stanu progresji choroby). Jedną ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych [McCrea 2018] dotyczyła porównania niwolumabu z ewerolimusem. Wartości użyteczności raportowane w powyższej analizie oszacowano na podstawie wyników badania CheckMate 025. W publikacji McCrea 2018, w przypadku stanu bez progresji choroby, wartości użyteczności raportowano w zależności od odpowiedzi na leczenie, natomiast w analizowanym modelu uwzględniono tylko jedną wartość użyteczności. W przypadku analizy ekonomicznej Meng 2018, wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania METEOR – badanie stanowiące główne źródło danych wykorzystanych w analizowanym modelu.

W Tab. 73 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Tab. 73. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Cella 2016 (CheckMate 025)	Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Badaną populację stanowili pacjenci włączeni do badania CheckMate 025 (badanie porównujące niwolumab z ewerolimusem), N=706.	Brak progresji: 0,78 – wartość raportowana jako wyjściowa
Cella 2018 (METEOR)	Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Badaną populację stanowili pacjenci włączeni do badania METEOR (badanie porównujące kabozantynib z ewerolimusem), N=637 – liczba pacjentów w przypadku których dysponowano wynikami kwestionariusza EQ-5D.	Brak progresji: 0,77 w przypadku ramienia kabozantynibu oraz 0,80 w przypadku ramienia ewerolimusu – wartości raportowane jako wyjściowe
McCrea 2018	Analiza ekonomiczna porównująca niwolumab z ewerolimusem w populacji wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z rakiem nerki. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. W McCrea 2018 wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L stosowanego w badaniu CheckMate 025.	Brak progresji (całkowita odpowiedź/częściowa odpowiedź): 0,895 Brak progresji (stabilna choroba): 0,846 Progresja choroby: 0,817

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Meng 2018	<p>Analiza ekonomiczna porównująca kabozantynib z ewerolimusem, aksytynibem i niwolumabem w populacji wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z rakiem nerki. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego Wielkiej Brytanii. W Meng 2018 wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L stosowanego w badaniu METEOR.</p>	<p>Brak progresji: 0,817 Progresja choroby: 0,777 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: 0,055</p>

EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kabozantynibu we wnioskowanej populacji. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania kabozantynibu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. 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 tabelach poniżej.

Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 19.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	323
#2	cabozantinib[Text Word]	812
#3	Cometriq[Text Word]	10
#4	XL 184[Text Word]	23
#5	XL184 cpd[Text Word]	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	XL-184[Text Word]	23
#7	BMS 907351[Text Word]	5
#8	BMS907351[Text Word]	0
#9	BMS-907351[Text Word]	5
#10	Cabometyx[Text Word]	8
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	825
#12	Economics[MeSH Terms]	594 288
#13	Economic*[Text Word]	665 290
#14	cost*[Text Word]	568 630
#15	#12 OR #13 OR #14	1 227 691
#16	#11 AND #15	19

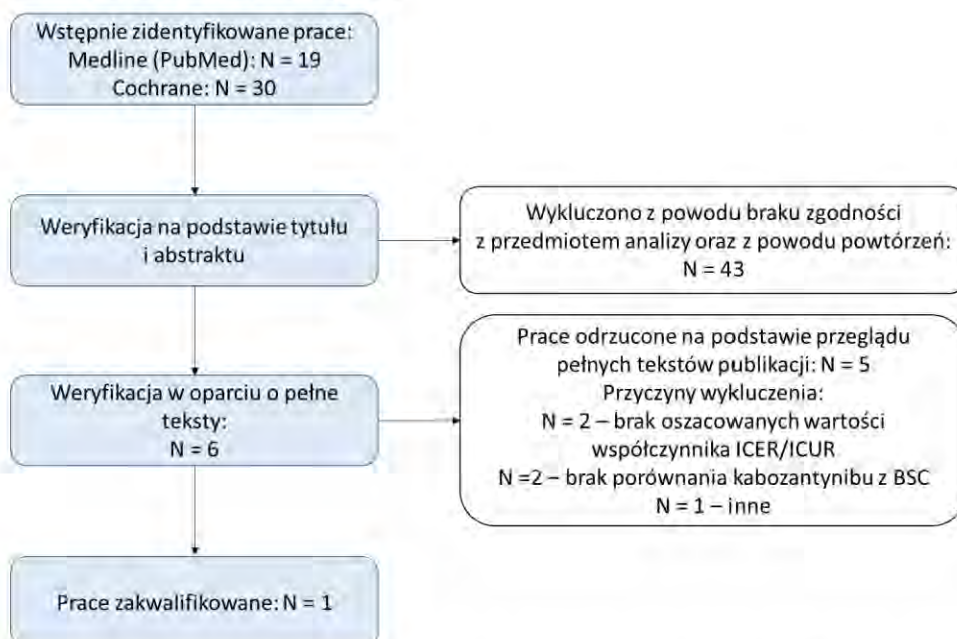
Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 19.03.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib	278
#2	Cometriq	3
#3	XL 184	63
#4	XL184 cpd	0
#5	XL-184	3
#6	BMS 907351	3
#7	BMS907351	1
#8	BMS-907351	3
#9	Cabometyx	8
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	340
#11	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 028
#12	Economic*	30 564
#13	cost*	78 653
#14	#11 OR #12 OR #13	89 893
#15	#10 AND #14	30

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 49 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania, następnie 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie. Spośród tych prac do analizy włączono 1 analizę ekonomiczną. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 76. Prace włączone do opracowania.

Kod badania	Publikacja
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2018;22(6):1-278.

Tab. 77. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Deniz 2019	Deniz B, Ambavane A, Yang S, Altincatal A, Doan J, Rao S, Michaelson MD. Treatment sequences for advanced renal cell carcinoma: A health economic assessment. PLoS One. 2019 Aug 29;14(8):e0215761.	Analiza ekonomiczna dotyczyła leczenia sekwencyjnego, tj. autorzy w modelu ekonomicznym uwzględnili zarówno pierwszą linię leczenia jak i kolejne linie leczenia raka nerki.
Elsada 2017	Elsada A, Adler AI. NICE guidance on cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1153-1154.	Brak porównania kabozantynibu z BSC.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Giuliani 2019	Giuliani J, Bonetti A. Cost-Effectiveness of Second-Line Treatments for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2019 Apr;17(2):e258-e262.	W Giuliani 2019 analizowano jedynie koszty ponoszone na II linię leczenia raka nerkowokomórkowego, nie oszacowano wartości współczynnika ICUR/ICER.
Meng 2018	Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R1, Dinnet J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Apr 23;10:243-250.	Brak porównania kabozantynibu z BSC.
Swallow 2018	Swallow E, Messali A, Ghate S, McDonald E, Duchesneau E, Perez JR. The Additional Costs per Month of Progression-Free Survival and Overall Survival: An Economic Model Comparing Everolimus with Cabozantinib, Nivolumab, and Axitinib for Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Apr;24(4):335-343.	W Swallow 2018 porównano koszty leczenia kabozantynibem, niwolumabem oraz aksytynibem względem ewrolimusus (brak porównania kabozantynibu z niwolumabem). Ponadto, w Swallow 2018 nie oszacowano wartości współczynnika ICUR/ICER.

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*).

Omówienie włączonych analiz

W toku przeszukiwania bazy PubMed oraz Cochrane, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Zidentyfikowana analiza ekonomiczna dotyczyła 2. linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która dotyczyłaby kolejnych linii leczenia raka nerki. W przypadku porównania z BSC terapia kabozantynibem okazała się droższą, ale skuteczniejszą opcją leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych analiz przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Edwards 2018
Wskazanie	2. linia leczenia raka nerkowokomórkowego, pacjenci po niepowodzeniu VEGF (I linia leczenia)
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	kabozantynib vs ewrolimus, aksytynib, niwolumab i BSC
Perspektywa	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii i perspektywa społeczna
Źródło danych klinicznych	Badanie METEOR oraz wyniki metaanalizy sieciowej
Stany wyróżnione w modelu	Choroba wolna od progresji, progresja choroby i zgon

Parametr	Edwards 2018
Źródło wartości użyteczności	W modelu założono, że pacjenci otrzymujący ewerolimus, aksytynib, kabozantynib i BSC mają taką samą jakość życia, tj. przypisano im takie same wartości użyteczności [NICE aksytynib]: 0,61 dla stanu progresji choroby oraz 0,69 dla stanu brak progresji choroby. W przypadku niwolumabu wartości użyteczności opracowano na podstawie wyników badania CheckMate 025: 0,65 dla stanu progresji choroby oraz 0,73 dla stanu brak progresji choroby.
Horyzont obserwacji	Dożywni, 30 lat
Długość cyklu	2 tygodnie
Wyniki (ICUR/ICER)	kabozantynib vs BSC: Różnica kosztów: 95 212 £ Różnica QALY: 1,12 ICER: 85 011 £

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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. Model został stworzony przez firmę *LASER*.

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie kabozantynibu względem ewerolimusu, niwolumabu, aksytynibu, sorafenibu oraz BSC. Jedynie BSC w warunkach polskich stanowi technologię opcjonalną dla kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu.

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

W przypadku porównania kabozantynibu z ewerolimusem model operuje na danych dotyczących skuteczności z badania *METEOR* (dla porównania kabozantynibu z ewerolimusem, w arkuszu *User Input*, *Efficacy data source*, należy wybrać opcję *METEOR results (only for cabo. and ever.)* – danie niewykorzystywane w analizie ze względu na fakt, że ewerolimus nie stanowi technologii opcjonalnej dla kabozantynibu we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, w wariantcie podstawowym należy wybrać opcję *NMA results (adjusted OS curves)*.

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

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

Model zawiera następujące arkusze:

- główne arkusze:
 - *Home, Introduction, Schematic* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *User Inputs* – arkusz, w którym podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Results* – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;

- *Resources* – arkusz zawierający dane wejściowe potrzebne do wygenerowania krzywych parametrycznych OS, PFS oraz TTD, dane dotyczące wartości użyteczności raportowanych w poszczególnych zidentyfikowanych źródłach oraz dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- *Appendix* – arkusz zawierający wyjaśnienia skrótów wykorzystanych w modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe:
 - *Variables* – arkusz podsumowujący wszystkie zmienne wykorzystane w modelu, z powyższego arkusza pobierane są dane zarówno do deterministycznej jak i probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - *TPs*, *TPs_NMA*, *Adjust Curves* – arkusze, w których szacowane są prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia zdefiniowanymi w modelu;
 - *Dane wejściowe*, *Koszt kabozantynibu* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
 - *Dane sprzedażowe NFZ* – dane dotyczące refundacji aptecznej;
- arkusze podsumowujące wyniki:
 - *Scenario Results* – arkusz, w którym możliwe jest zdefiniowanie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości oraz wygenerowanie jej wyników;
 - *UIData* – arkusz zawierający dane dotyczące prognozy opłacalności w Polsce oraz dane dotyczące list rozwijanych;
 - *Tornado* – arkusz podsumowujący dane wykorzystywane w celu wygenerowania wykresu tornado;
 - *PSA* – arkusz podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - *PSA_Plus* – arkusz, w którym możliwe jest wygenerowanie wyników PSA dla wszystkich terapii uwzględnionych w modelu;
- arkusze obliczeniowe modelu:
 - *engine_c*, *engine_b* – główne obliczenia dla ramienia kabozantynibu i BSC.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run scenario Analysis*) umieszczono w arkuszu *Scenario Results*. Czas takiej analizy to kilka minut.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu *Results*. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA,

w komórce K53 w arkuszu *Results*, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilka minut (czas trwania analizy generowany jest w komórce C54 w arkuszu *Results*). W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

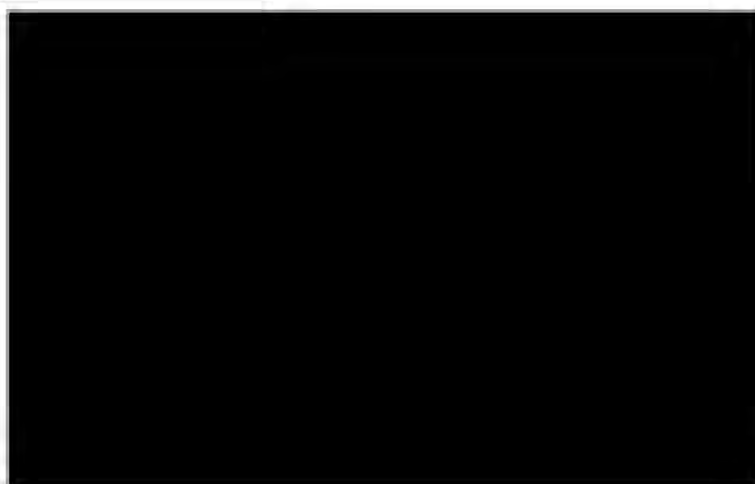
Aneks 5. Przedstawienie wyników NMA opartej na krzywych parametrycznych

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Months

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

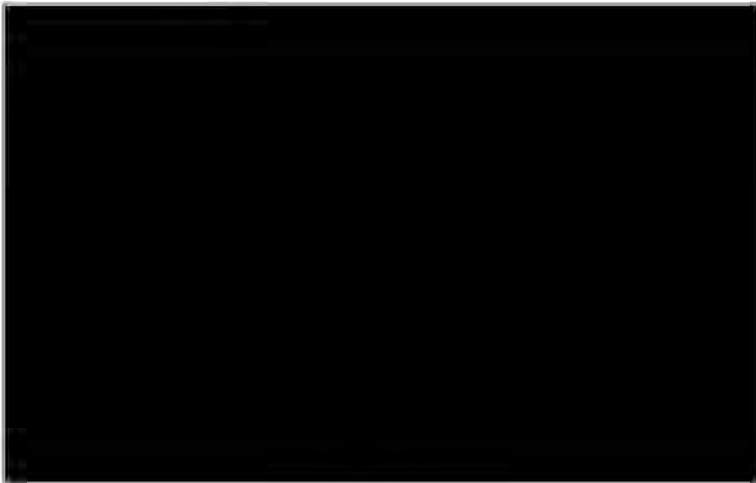
[Redacted]

[Redacted]



Months

[Redacted]



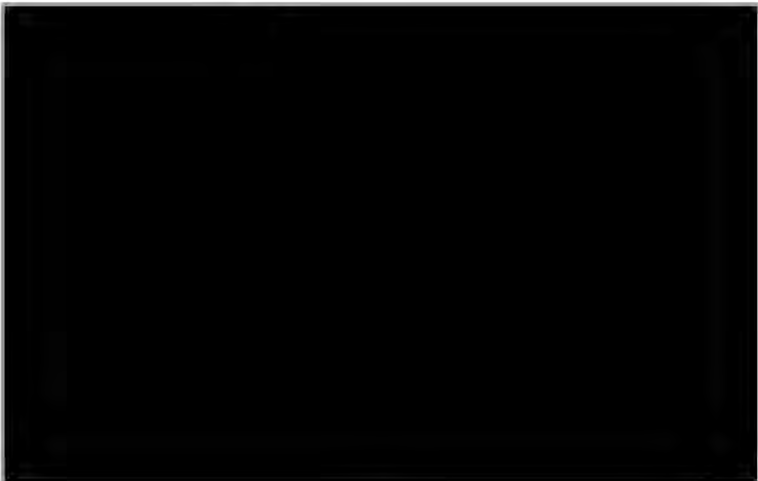
Months

[Redacted]



Months

[Redacted]



Months

[Redacted header text]



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

Months

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu ekonomicznego.	14
Rys. 2. NMA dla OS i PFS.	18
[REDACTED]	21
[REDACTED]	23
[REDACTED]	29
[REDACTED]	65
[REDACTED]	66
[REDACTED]	71
[REDACTED]	72
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności. ...	81
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	88
[REDACTED]	96
[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
[REDACTED]	98
[REDACTED]	99
[REDACTED]	99
[REDACTED]	99
[REDACTED]	99
[REDACTED]	100
[REDACTED]	100

[REDACTED]	101
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102

Spis tabel

[REDACTED]	12
Tab. 2. Podsumowanie struktury modelu.	14
Tab. 3. Skuteczność leczenia w zależności od liczby wcześniej stosowanych terapii*.	16
Tab. 4. Skuteczność terapii w zależności od rokowania.....	16
Tab. 5. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności w modelu.	17
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	22
[REDACTED]	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	25
[REDACTED]	26
Tab. 14. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.....	26
[REDACTED]	27
[REDACTED]	29
Tab. 17. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności dla PFS i stanu zdrowia po progresji.....	30
Tab. 18. Podsumowanie dostępnych wartości użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
Tab. 22. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39

[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	53
[REDACTED]	53

.....	54
.....	54
.....	55
.....	55
.....	56
Tab. 63. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	58
.....	61
.....	63
.....	65
.....	66
.....	69
.....	71
Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), 19.03.2020.....	79
Tab. 71. Prace włączone do opracowania.	81
Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	82
Tab. 73. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach.	84
Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 19.03.2020.....	86
Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 19.03.2020.....	87
Tab. 76. Prace włączone do opracowania.	88
Tab. 77. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	88
Tab. 78. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	89

Bibliografia

- AEK Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- 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: 2020.02.11.
- Briggs 2006** Briggs A., Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006
- Cabometyx RDTL** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6410-264-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6408-263-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6406-262-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6367-243-2019-zlc>, dostęp online: 2020.02.11.
- Choueiri 2016** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, Hammers HJ, Don-skov F, Roth BJ, Peltola K, Lee JL, Heng DY, Schmidinger M, Agarwal N, Sternberg CN, McDermott DF, Aftab DT, Hessel C, Scheffold C, Schwab G, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-27.
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2020.01.21.
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®, dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 2020.01.21.
- Gelman 1992** Gelman A, Rubin DB. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statist Sci* 1992;7(4):457-72.
- Groot 2018** de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018 Jan;27(1):115-124.
- Motzer 2018** Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1176-1178.
- NFZ statystyki** <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>, dostęp online: 2020.02.11.
- NICE aksytynib** www.nice.org.uk/guidance/ta333, dostęp online: 2020.02.11.
- NICE ewerolimus** <https://www.nice.org.uk/guidance/TA432>, dostęp online: 2020.02.11.
- NICE niwolumab** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>, dostęp online: 2020.02.11.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnosciowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>, dostęp: 2020.03.04.

- Oorschot 2011** Oorschot B, Schulze W, Beckmann B, Feyer P. Radioterapia paliatywna - nowe poglądy. *Semin Oncol* 2011, 38: 443-449.
- Opdivo RDTL** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6136-135-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6150-142-2019-zlc>, dostęp online: 2020.02.11.
- Ouwens 2010** Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods* 2010;1(3-4):258-71.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Swinburn 2010** Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1091-6.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).