

ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TRZECIEJ LINII LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 29 października 2021 r.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	16
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	17
2.8. Koszty.....	17
2.9. ██████████	18
2.10. Dyskontowanie	18
2.11. Korekta połowy cyklu.....	18
2.12. Próg opłacalności	19
2.13. Analiza wrażliwości.....	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	21
3.1. Charakterystyka populacji	21
3.2. Efektywność interwencji	21
3.2.1. Rozkład pacjentów na poszczególne stany zdrowia	22
3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	23
3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)	26
3.2.4. Czas trwania leczenia (TTD).....	30
3.2.5. Odpowiedź na leczenie	34
3.3. Śmiertelność naturalna.....	35
3.4. Działania niepożądane	36
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	36
3.6. Dawkowanie	40
3.7. Koszty.....	41

3.7.1.	Koszty leków (NIV).....	41
3.7.2.	Koszty podania leków (NIV).....	42
3.7.3.	Koszty monitorowania terapii w programie lekowym.....	42
3.7.4.	Koszt BSC.....	43
3.7.5.	Koszt leczenia działań niepożądanych.....	48
3.7.6.	Koszty po progresji choroby.....	52
3.7.7.	Koszty związane z opieką paliatywną	52
4.	WYNIKI	54
■	54
■	54
■	54
■	56
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	57
■	57
■	59
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	62
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	62
5.2.	Wyniki.....	62
■	62
■	64
■	66
5.3.	Podsumowanie.....	66
6.	WALIDACJA	68
6.1.	Walidacja wewnętrzna.....	68
6.2.	Walidacja konwergencji.....	68
6.3.	Walidacja zewnętrzna.....	70
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	71
8.	OGRANICZENIA.....	73
9.	DYSKUSJA	74
10.	BIBLIOGRAFIA	76
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	78
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	81
ANEKS A.	84
A.1.	Strategie wyszukiwania	84
A.1.1.	Analizy ekonomiczne	84
A.1.2.	Użyteczności.....	86

A.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent	88
■ ■	88
■ ■	90
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	92

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
EVE	Ewerolimus (<i>Everolimus</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji

(Progression Free Survival)

QALY Lata życia skorygowane jakością
(Quality-Adjusted Life Years)

RCC Rak nerkowokomórkowy
(Renal Cell Carcinoma)

RR Ryzyko względne
(Relative Risk)



Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu trzeciej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*).

- **Metodyka**

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

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla niwolumabu (NIV), populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Niwolumab porównano z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*”. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 25-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, prognozy opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa), a także uzupełnienia danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Dane dotyczące skuteczności NIV, m.in. w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego CheckMate 025 (badanie rejestracyjne dla NIV), porównującego NIV i ewerolimus (EVE). Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie NIV względem BSC, w związku z tym efektywność BSC w zakresie PFS oraz OS określono w oparciu o porównanie pośrednie względem NIV przez wspólną grupę referencyjną – EVE. Uwzględniono wyniki porównania bazujące na danych z badań CheckMate 025 (NIV vs EVE) oraz RECORD-1, w którym oceniono efektywność EVE w porównaniu z BSC. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania CheckMate 025. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe NIV określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ oraz statystyk NFZ.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i kosztów-efektywności (CER/LY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla NIV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości

- **Wyniki**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted]

[Redacted]


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted]

 Finansowanie NIV we wnioskowanej populacji pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym RCC, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu trzeciej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (terapii anty-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Niwolumab (Opdivo®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL

KOMPARATORY

Najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*)

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie niwolumabu (NIV) względem BSC. Odnaleziono natomiast badania randomizowane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego (badanie CheckMate 025 dla porównania NIV vs ewerolimus i RECORD-1 dla porównania ewerolimus vs BSC). W ramach porównania pośredniego wykazano wyższość NIV nad BSC w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*): HR = 0,27 [0,20; 0,36];
- przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*): HR = 0,63 [0,46; 0,88] (wynik bez uwzględnienia korekty dla *cross-over*),
- odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) RR = 26,06 [1,40; 484,88],

gdzie HR oznacza hazard względny (*hazard ratio*), a RR oznacza ryzyko względne (*relative risk*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących NIV względem BSC, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla NIV i komparatora są równe.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

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

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeteminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla ocenianych leków. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z

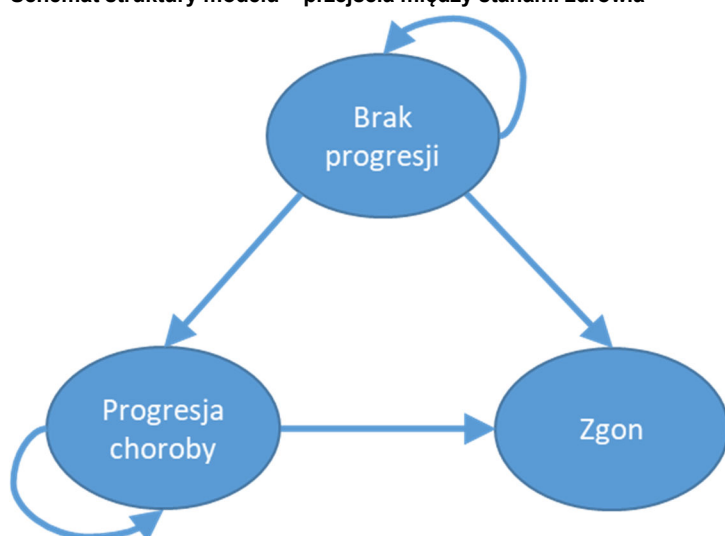
wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu przeprowadzenia symulacji Monte Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA, ang. *probability sensitivity analysis*), wykorzystano język VBA.

W modelu wyróżniono następujące stany:

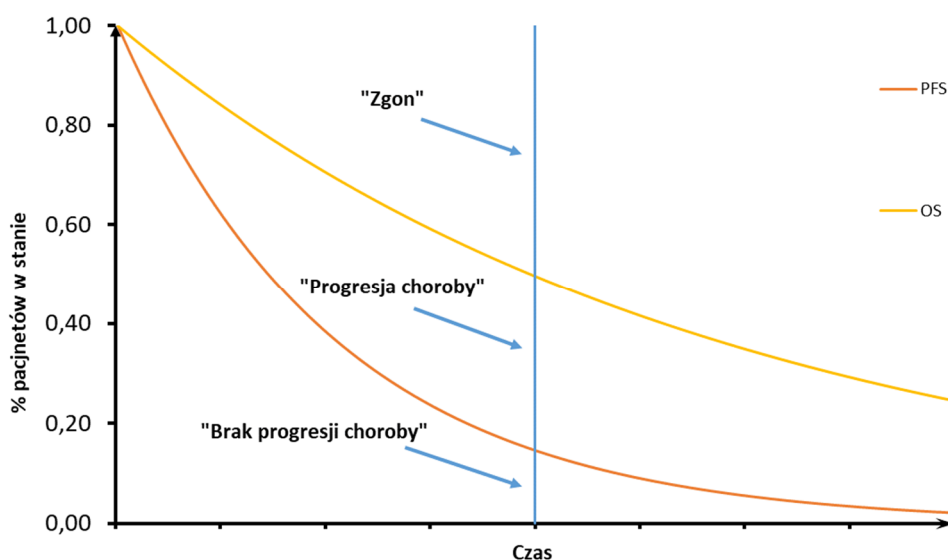
- „brak progresji choroby”,
- „progresja choroby”,
- „zgon”.

Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie w całym horyzoncie czasowym analizy.

Rysunek 1
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



Rysunek 2.
Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5). Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapii anti-VEGF) w pierwszej i drugiej linii leczenia, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową analiz stanowią pacjenci z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu terapii anti-VEGF w pierwszej oraz drugiej linii leczenia, dla których w Polsce nie ma obecnie dostępnej refundowanej żadnej opcji terapeutycznej.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie porównano niwolumab z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie NIV uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

Sposób postępowania w ramach BSC określono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w ramach analizy dla kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego RCC [5]. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.4.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Finansowanie NIV odbywać się będzie w ramach programu lekowego, zatem nie będzie generować kosztów dla pacjentów. Współpłacenie pacjentów dotyczyć będzie natomiast leków stosowanych w ramach BSC oraz w leczeniu działań niepożądanych. Ze względu na minimalne różnice w kosztach z obu perspektyw, wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.2).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym. Uznano, że ze względu na niewielki odsetek pacjentów żyjących po 25 [REDACTED], można uznać taki horyzont za odpowiadający dożywotniemu.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego równego [REDACTED] (mediana przeżycia w ramieniu NIV w modelu zaokrąglona w górę).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- czas trwania leczenia (TTD, *time to treatment discontinuation*),
- odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*),
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, i 3.2.3.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 i aneksie A.1.2

2.8. Koszty

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

- koszty leków (uwzględniające koszty NIV),

- koszty podania leków (uwzględniające koszty podania NIV),
- koszt monitorowania terapii (uwzględniające koszty monitorowania NIV),
- koszty leczenia podtrzymującego (BSC) stosowanego przed progresją,
- koszty po progresji choroby (koszty BSC po progresji),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie (a zatem jest względnie krótka), niemniej jednak uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [6].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

deterministycznej (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji (krzywe PFS, krzywe OS),
- dawkowania NIV,
- czas trwania leczenia NIV,
- użyteczności stanów zdrowia.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- mediana wieku pacjentów,
- odsetek kobiet.

Parametry wieku i odsetka kobiet determinują prawdopodobieństwa zgonu.

Mediana wieku pacjentów, oraz odsetek kobiet zostały zaczerpnięte z badania CheckMate 025 [7, 8].

Tabela 1
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek kobiet	24,6%	CheckMate 025
Wiek	62 lata	

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność porównywanych interwencji określono na podstawie wyników analizy klinicznej, w której przedstawiono wyniki porównania bazujące na danych z badań CheckMate 025 (NIV vs ewerolimus) [7, 8] oraz RECORD-1 [9], w którym oceniono efektywność ewerolimusu (EVE) w porównaniu z BSC.

Kryteria włączenia pacjentów do badań włączonych do analizy klinicznej nie były w pełni zgodne z kryteriami zdefiniowanymi we wniosku refundacyjnym w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii antyangiogennych (tj. trzecia linia leczenia, populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili część (27%) populacji obu badań. Ponadto, w analizach warstwowych badania CheckMate 025 odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi ze względu na liczbę wcześniejszych schematów terapeutycznych anty-VEGF (1 lub 2 wcześniejsze terapie), co oznacza że wnioskowanie o skuteczności NIVO powinno być oparte na wynikach dotyczących całej analizowanej populacji z badania.

Krzywe przeżycia dla NIV, tj. krzywe PFS i OS zostały wyznaczone na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 025. Krzywe przeżycia dla BSC określono w oparciu o porównanie pośrednie względem NIV przez wspólną grupę referencyjną – EVE, a oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki HR dla PFS i OS odniesiono do krzywych uwzględnionych dla NIV.

3.2.1. Rozkład pacjentów na poszczególne stany zdrowia

Rozkład pacjentów na poszczególne stany choroby został wyznaczony na podstawie sparametryzowanych krzywych dopasowanych do danych określających prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowite prawdopodobieństwo przeżycia (OS). Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla PFS i OS wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów znajdujących się w stanie choroby bez progresji, choroby z progresją lub u których stwierdzono zgon zgodnie z następującymi równaniami:

$$\text{Brak progresji choroby} = P(\text{PFS})$$

$$\text{Zgon} = 1 - P(\text{OS})$$

$$\text{Prograsja choroby} = P(\text{OS}) - P(\text{PFS})$$

W analizie wykorzystano krzywe PFS oraz OS dla NIV, przedstawione w publikacji dla badania klinicznego CheckMate 025 [7, 8]. Ze względu na czas obserwacji w badaniu (minimum 64 miesiące, mediana 72 miesiące) wyniki te nie są wystarczające do określenia PFS i OS w okresie odpowiadającym horyzontowi analizy (25 lat). W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniach. Wyniki parametryzacji pozwalają na określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji / całkowitego prawdopodobieństwa przeżycia w dowolnym momencie czasowym – w szczególności umożliwiają ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania.

Proces dopasowywania krzywych PFS i OS przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: Weibulla, wykładniczym, gamma, log-normalnym, log-logistycznym, Gompertza, uogólniony gamma oraz model sklepany. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarzera (BIC, *Bayesian Information Criterion*) i wizualną ocenę dopasowania krzywych.

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

Tabela 2.
Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Wykładniczy	$s(t) = \exp(-\lambda x)$	Stała funkcja hazardu; model proporcjonalnego hazardu
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^a\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać jak i spadać w zależności od czasu; proporcjonalny hazard (lub model z przeskalowanym czasem życia)
Gompertza	$s(t) = \exp\left(-\frac{b}{a}(\exp(ax) - 1)\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać jak i spadać w zależności od czasu; proporcjonalny hazard
Log-normalny	$s(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(x) - \mu}{\sigma}\right)$	Funkcja hazardu początkowo rośnie osiągając maksimum, spadek w końcowym okresie
Log-logistyczny	$s(t) = 1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{-\beta}}$	Funkcja hazardu może nie być monotoniczna względem czasu; Model z przeskalowanym czasem życia. W dopasowaniu funkcji przeżycia rozkładem Log-logistycznym często występują długie ogony
Gamma	$f(t) = \frac{1}{(b^a \Gamma(a))} t^{(a-1)} e^{-\frac{t}{b}}$	Funkcja hazardu może rosnąć, lub maleć monotonicznie względem czasu, hazard proporcjonalny
Uogólniony gamma	$f(x) = Q (Q^{-2})^{Q-2} \frac{1}{\sigma x \Gamma(Q^{-2})} \exp(Q^{-2}(Qw - e^{Qw}))$ $x = \exp(\mu + \sigma w)$	Elastyczny 3-parametrowy rozkład, który można uogólnić do rozkładu wykładniczego, Weibulla oraz log-normalnego
Modele sklejane	$\ln H(x) = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 - \lambda_j (x - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_j) (x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	Dla modeli do 2 węzłów dopasowano dane z badania. W przypadku najlepszego scenariusza, węzły rozłożone zostały równomiernie na przestrzeni całego horyzontu czasowego korzystając z domyślnych ustawień pakietu flexsurv (pakiet środowiska R).

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

NIWOLUMAB

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla ośmiu najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS dla NIV (Tabela 3).

Tabela 3.
Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – PFS dla NIV

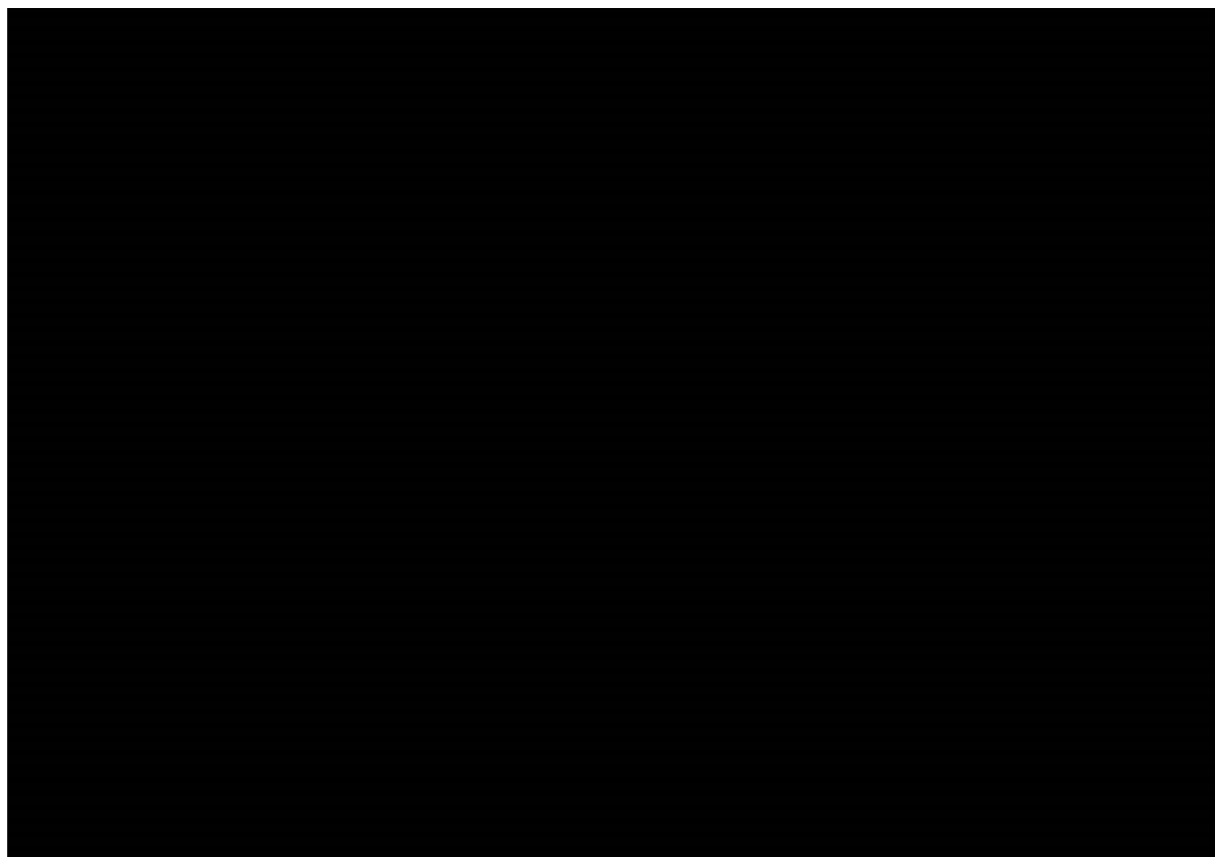
Rozkład	AIC	BIC
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Rozkład	AIC	BIC
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

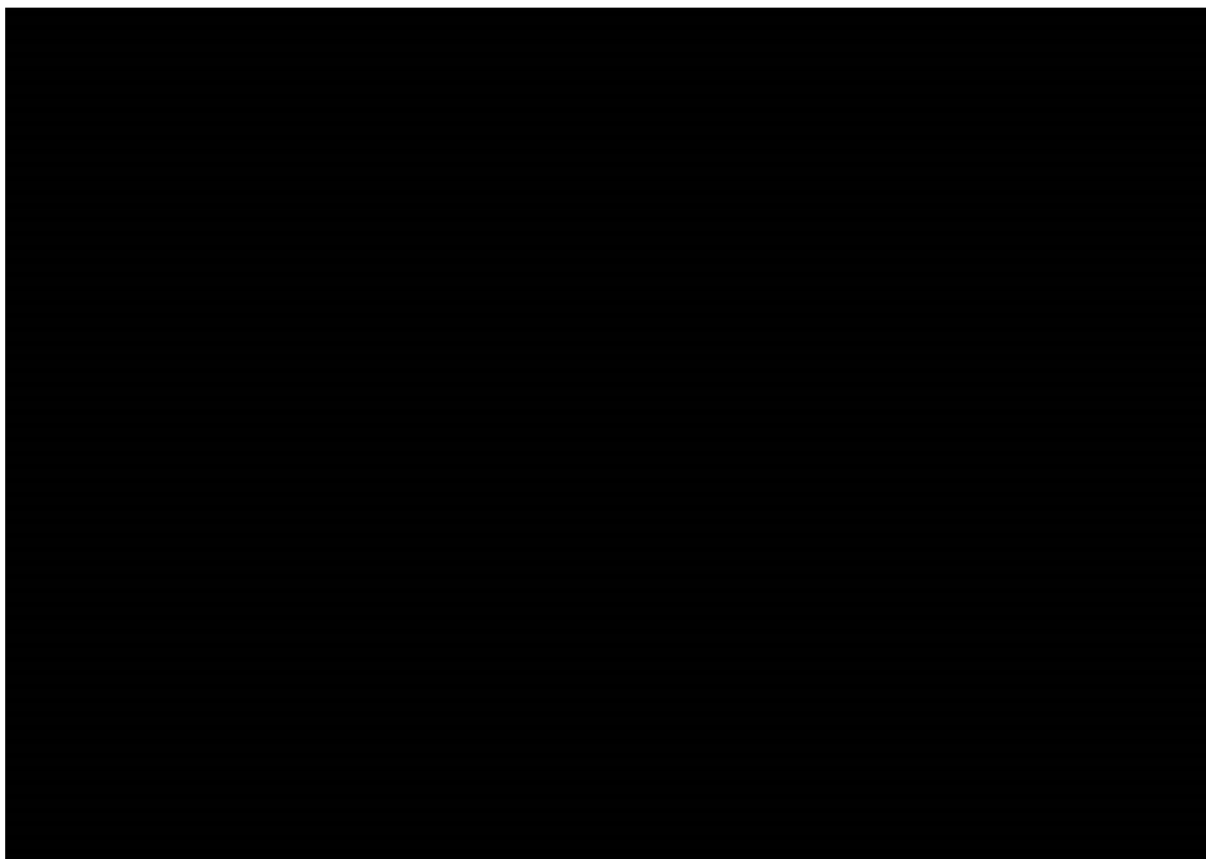
Wizualna ocena wszystkich powyższych najlepiej dopasowanych krzywych wskazuje, że są one dobrze dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera z badania, w przeciwieństwie do pozostałych krzywych, których przebieg znacząco odstaje od krzywej raportowanej w badaniu (Wykres 1). Ponadto, z uwagi na dojrzałość danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji krzywe te mają zbliżony przebieg w dłuższym horyzoncie. W konsekwencji wybór krzywej dla PFS (spośród ośmiu najlepiej dopasowanych) ma minimalny wpływ na wyniki.

Najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej sklejanej szans z dwoma węzłami (*2-knot spline odds model*), dlatego też została ona uwzględniona w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugi w kolejności najlepiej dopasowany rozkład, tj. krzywą sklejaną hazardów z dwoma węzłami (*2-knot spline hazard model*).

Wykres 1.
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla NIV



Na poniższym wykresie przedstawiono przebieg krzywej PFS uwzględnioną w analizie podstawowej w dłuższym horyzoncie (Wykres 2).

Wykres 2**Wykres dopasowanej krzywej PFS dla NIV do danych z badania CheckMate 025 – analiza podstawowa****BSC**

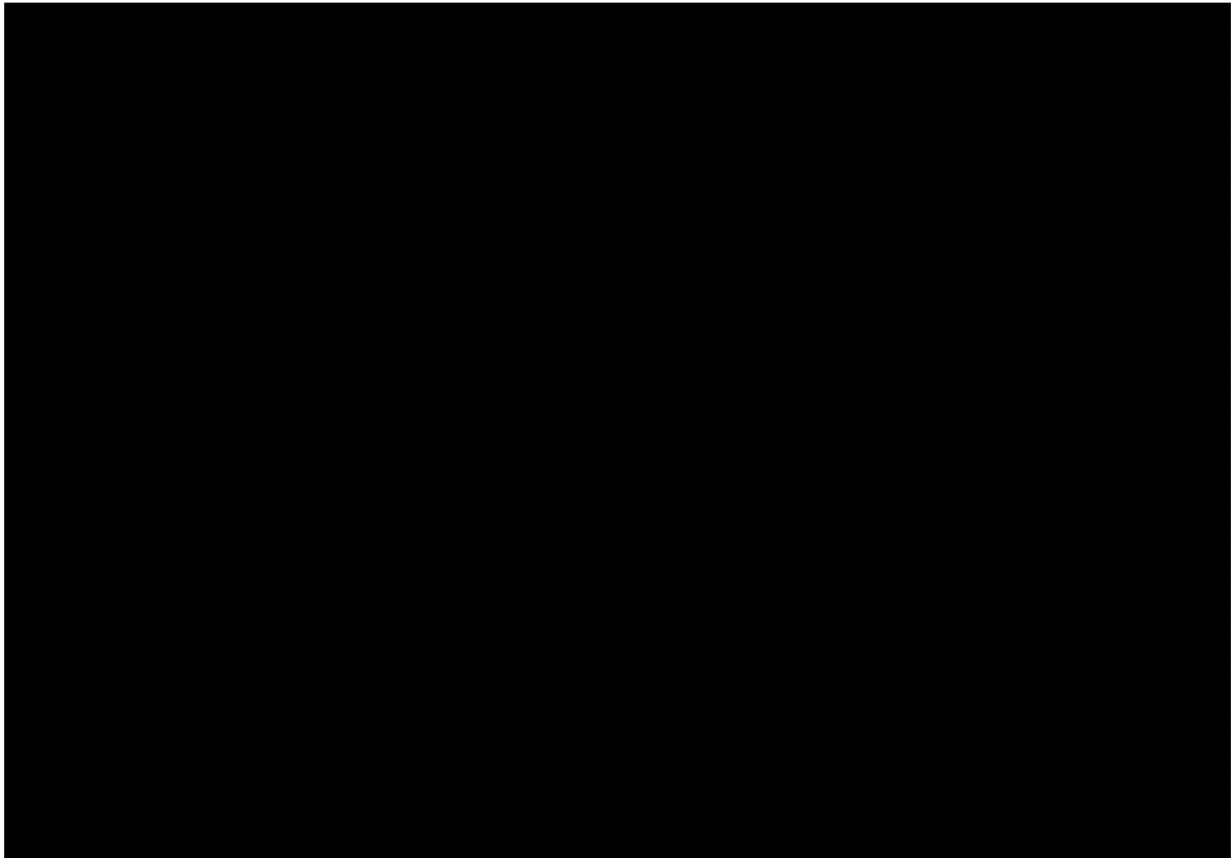
Uwzględniony w obliczeniach współczynnik HR dla porównania NIV vs BSC w zakresie PFS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4). Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe PFS dla NIV i BSC uwzględnione w analizie podstawowej. (Wykres 3).

Tabela 4

Wyniki porównania pośredniego dla NIV vs BSC w zakresie PFS – na podstawie wyników badań CheckMate 025 i RECORD-1

	HR		
	NIV vs EVE	EVE vs BSC	NIV vs BSC
PFS	0,84 [0,72; 0,99]	3,13 [2,44; 4,00]	0,27 [0,20; 0,36]

Wykres 3
Krzywe PFS dla NIV i BSC – analiza podstawowa



3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

NIWOLUMAB

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla ośmiu najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla OS dla NIV (Tabela 5).

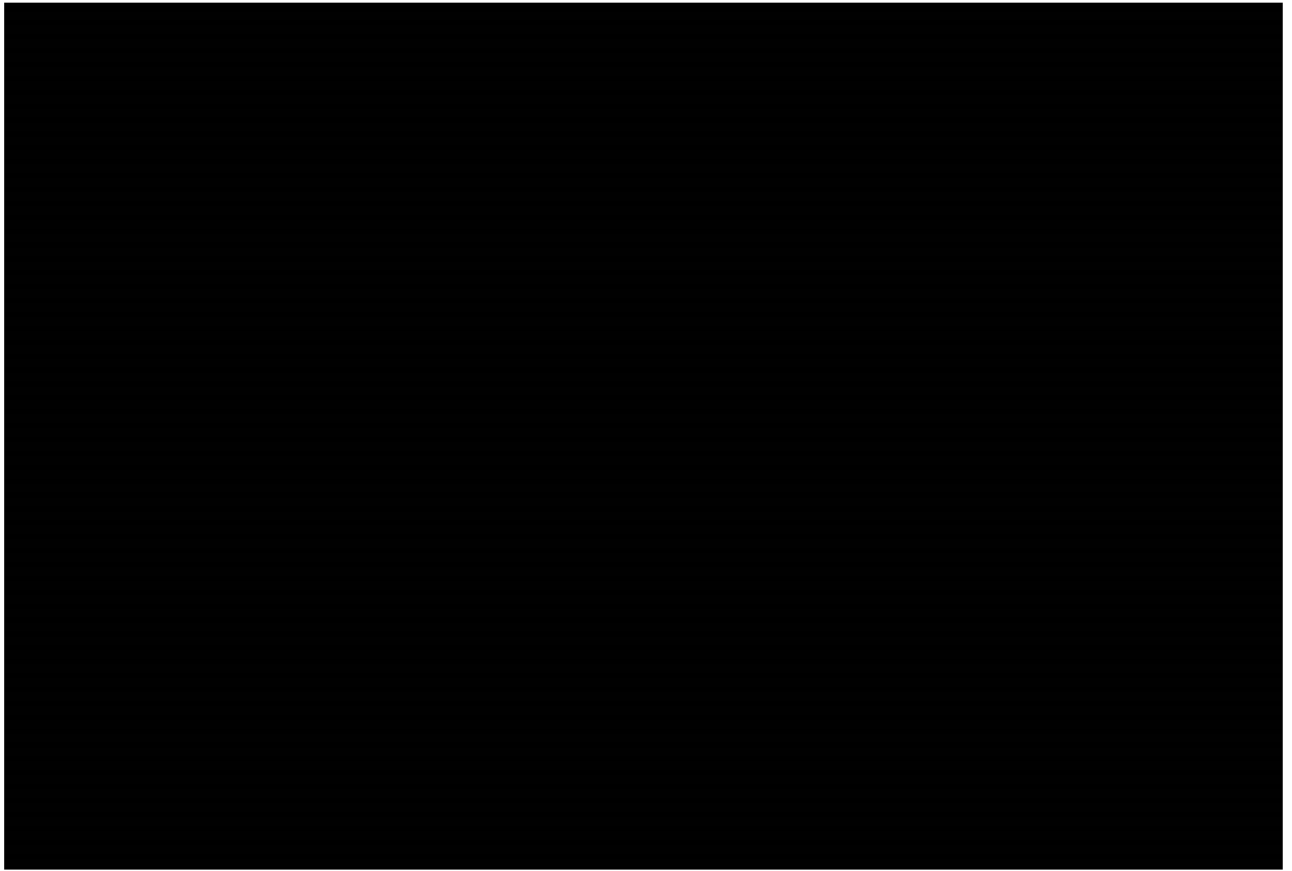
Tabela 5.
Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – OS dla NIV

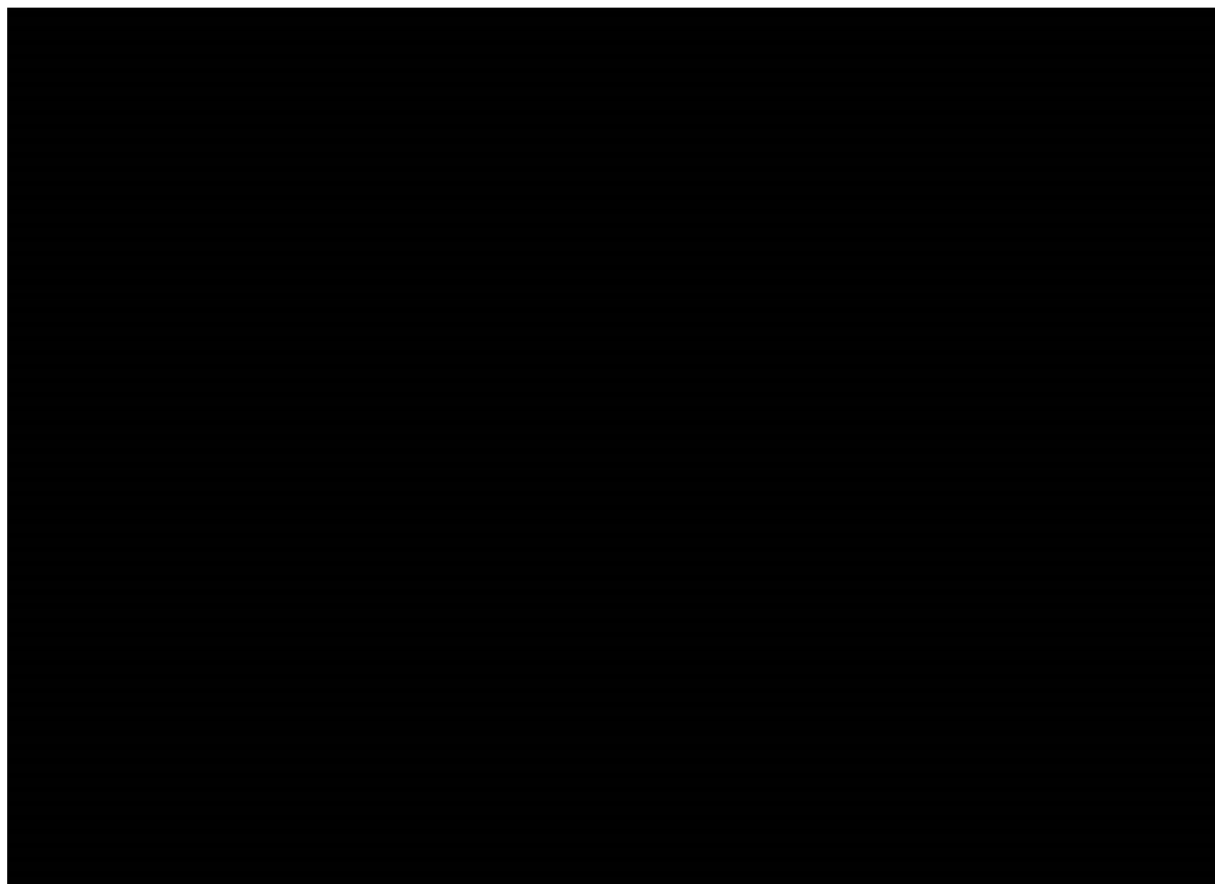
Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wizualna ocena wszystkich powyższych najlepiej dopasowanych krzywych wskazuje, że są one dobrze dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera z badania (Wykres 4). Ponadto, z uwagi na dojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego nie zaobserwowano większych różnic między krzywymi w dłuższym horyzoncie.

Najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej log-logistycznej, dlatego też została ona uwzględniona w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą sklejającą hazardów z jednym węzłem (*1-knot spline hazard model*), która była szóstym w kolejności rozkładem pod względem AIC i trzecim pod względem BIC, a zatem cechuje się niższą jakością dopasowania, ale prowadzi do bardziej konserwatywnego oszacowania OS w dłuższym horyzoncie. Pominęto przy tym inne, lepiej dopasowane krzywe, gdyż ich przebieg jest zbliżony do krzywej log-logistycznej.

Wykres 4
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla NIV



Wykres 5.**Wykres dopasowanej krzywej OS dla NIV do danych z badania CheckMate 025 – analiza podstawowa**

W celu uniknięcia przeszacowania przeżycia ryzyko zgonu wynikające z ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego w każdym cyklu porównywano z ryzykiem zgonu wynikającym z danych dla śmiertelności naturalnej (rozdz. 3.3) – warunkowe prawdopodobieństwo zgonu wynikające z krzywej OS w danym cyklu (odsetek zgonów w cyklu x dzielony przez odsetek żyjących na koniec cyklu x-1) porównywano z prawdopodobieństwem zgonu wynikającym z tablic trwania życia i wybierano wyższą z dwóch wartości. W konsekwencji uzyskano skorygowane krzywe przeżycia całkowitego.

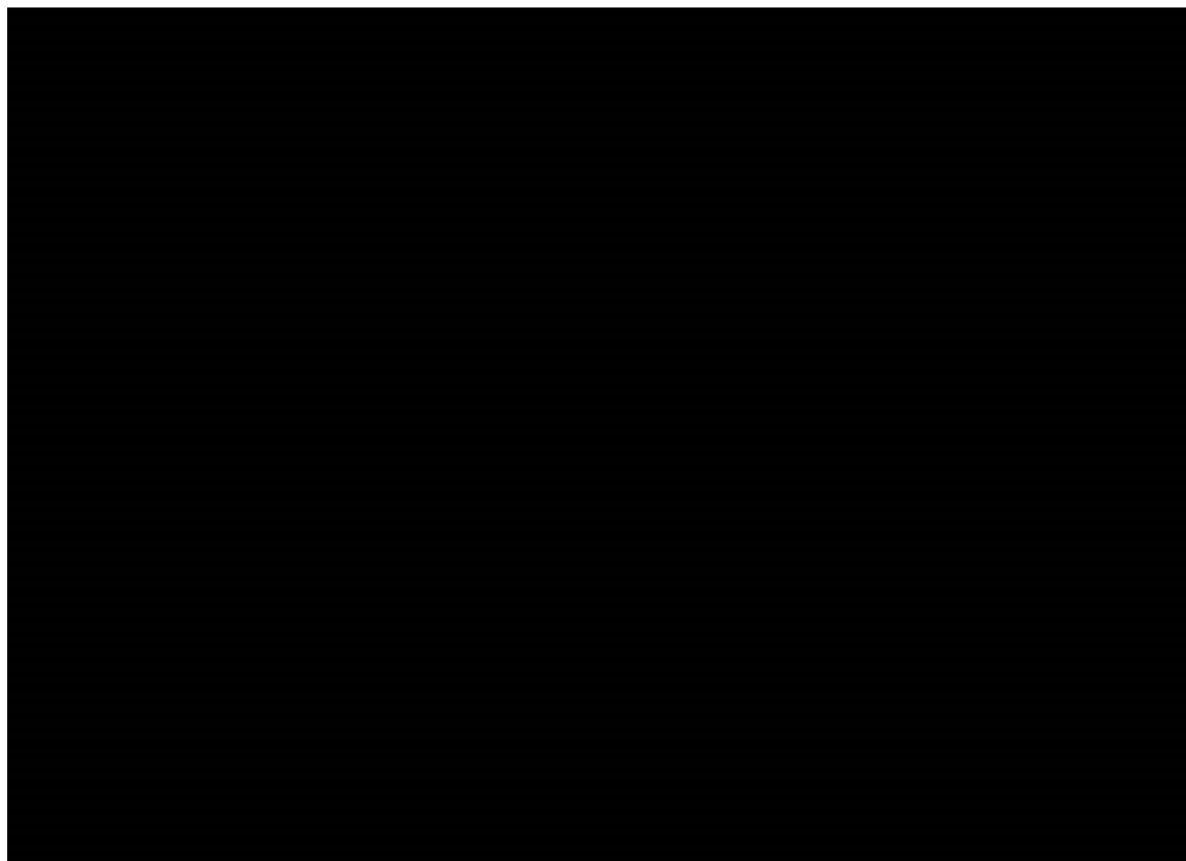
BSC

Uwzględniony w obliczeniach współczynnik HR dla porównania NIV vs BSC w zakresie OS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6). Przy uwzględnieniu korekty *cross-over* z badania dla EVE vs BSC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi NIV oraz leczonymi BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego, w związku z tym w analizie wrażliwości uwzględniono wynik HR dla porównania pośredniego bez korekty *cross-over*. Na wykresie poniżej zestawiono parametryczne krzywe OS dla NIV i BSC uwzględnione w analizie podstawowej (Wykres 6).

Tabela 6
Wyniki porównania pośredniego dla NIV vs BSC w zakresie OS – na podstawie wyników badań CheckMate 025 i RECORD-1

Scenariusz	HR		
	NIV vs EVE	EVE vs BSC	NIV vs BSC
Analiza podstawowa	0,73 [0,62; 0,85]	1,67 [0,61; 4,55]	0,44 [0,16; 1,21]
HR_OS	0,73 [0,62; 0,85]	1,15 [0,87; 1,54]	0,63 [0,46; 0,88]

Wykres 6
Krzywe OS dla NIV i BSC – analiza podstawowa



3.2.4. Czas trwania leczenia (TTD)

Zgodnie z projektem programu lekowego, leczenie NIV trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Kryteria wyłączenia, zgodnie z projektem programu lekowego obejmują:

1. Udokumentowaną regresję w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku NIV z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);
2. W przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła regresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤ 5 , włączając w to regresje w OUN

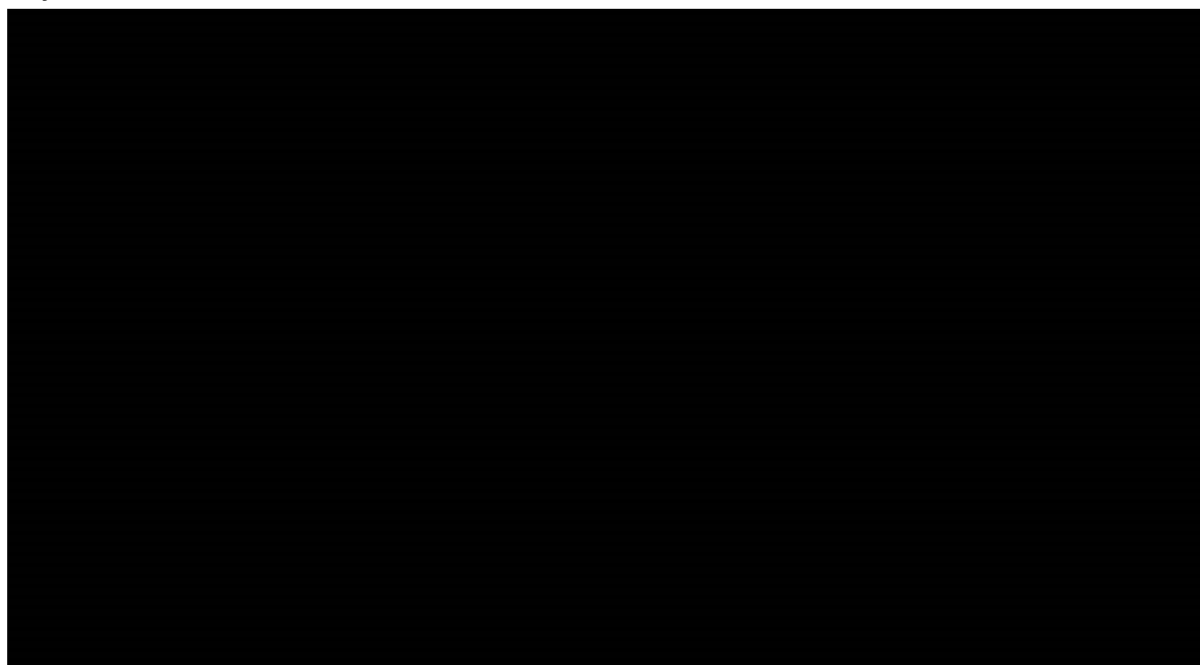
– do oceny przez lekarza prowadzącego) możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego;

3. Ciężę i karmienie piersią;

4. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą.

W badaniu CheckMate 025 dopuszczalna była kontynuacja leczenia po progresji w przypadku gdy w ocenie lekarza dalsze leczenie mogło przynieść pacjentowi korzyść kliniczną. W konsekwencji zarówno projekt programu lekowego jak i protokół badania klinicznego dopuszczają leczenie po progresji, przy czym w protokole badania kryterium kontynuacji nie zostało określone tak precyzyjnie jak w projekcie programu lekowego. Można zatem przypuszczać, że w ramach badania klinicznego większa liczba pacjentów kontynuowała leczenie po progresji niż będzie to miało miejsce w programie lekowym. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i TTD (Wykres 7).

Wykres 7
Krzywe KM dla PFS i TTD dla NIV



Ze względu na możliwości kontynuowania leczenia po progresji zarówno w programie lekowym jak i w badaniu CheckMate 025 zasadne jest uwzględnienie w analizie podstawowej czasu trwania leczenia w oparciu o krzywą TTD. W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast krzywą PFS.

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla ośmiu najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS dla NIV (Tabela 7).

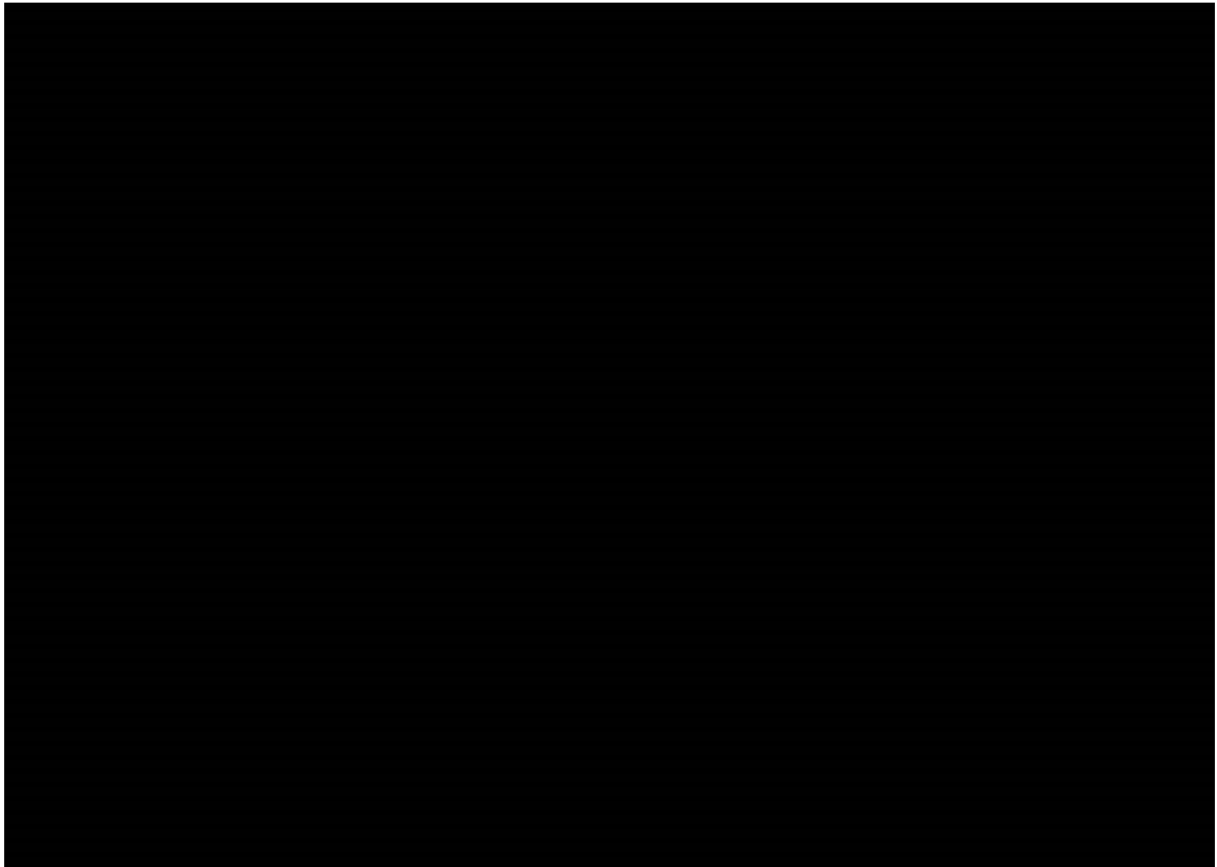
Tabela 7.
Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – TTD dla NIV

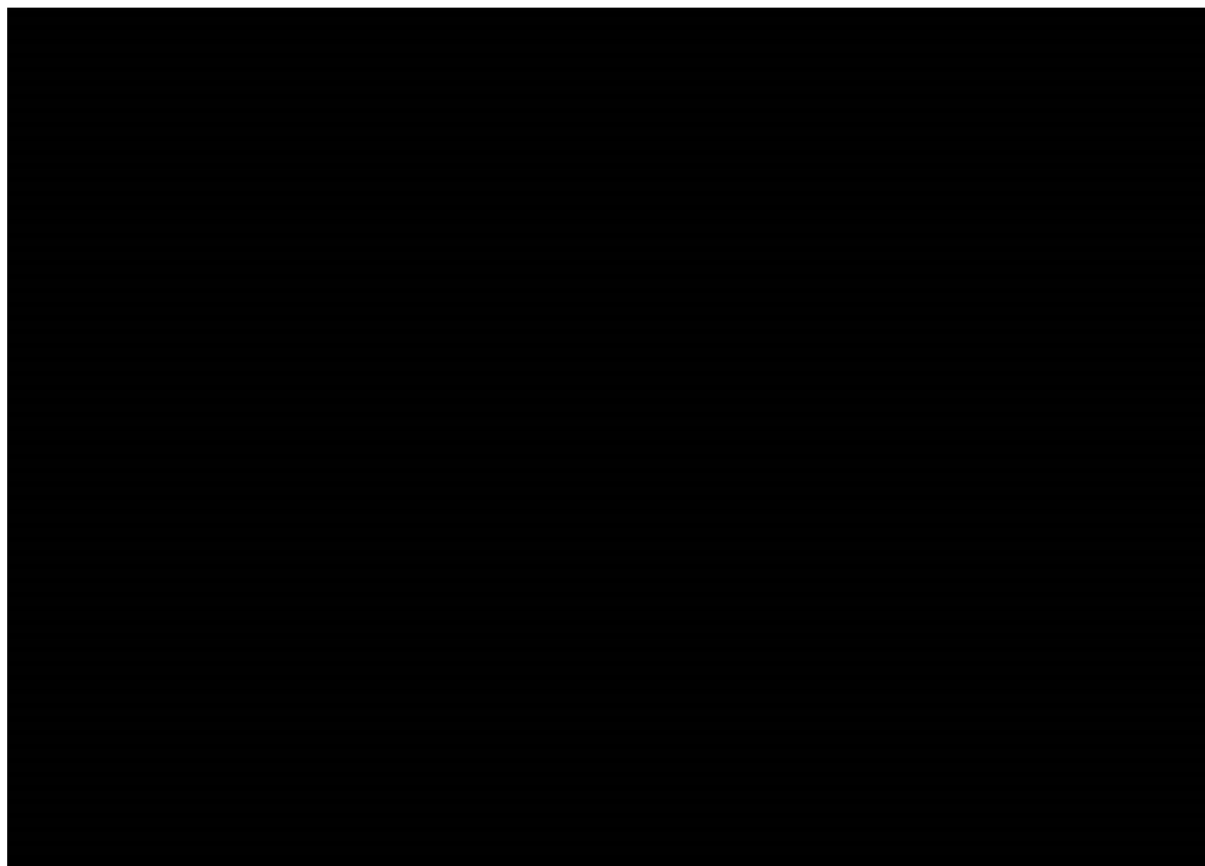
Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wizualna ocena wszystkich powyższych najlepiej dopasowanych krzywych wskazuje, że są one dobrze dopasowane do krzywej Kaplan-Meiera z badania (Wykres 1). Ponadto, z uwagi na dojrzałość danych dotyczących czasu trwania leczenia krzywe te mają zbliżony przebieg w dłuższym horyzoncie. W konsekwencji wybór krzywej dla TTD (spośród ośmiu najlepiej dopasowanych) ma minimalny wpływ na wyniki.

Najlepsze dopasowanie pod względem AIC uzyskano przy wykorzystaniu funkcji sklepanej normalnej z dwoma węzłami (*2-knot spline normal model*), dlatego też została ona uwzględniona w analizie.

Wykres 8.
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTD dla NIV



Wykres 9**Wykres dopasowanej krzywej TTD dla NIV do danych z badania CheckMate 025 – analiza podstawowa**

3.2.5. Odpowiedź na leczenie

W obliczeniach wykorzystano dane na temat odpowiedzi na leczenie oceniane w badaniu CheckMate 025 zgodnie z kryterium RECIST 1.1. Dane te zostały wykorzystane do zróżnicowania użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów bez progresji w zależności od poziomu odpowiedzi na leczenie. W ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) dla NIV w porównaniu do BSC (RR = 30,78 [1,64; 578,08], Tabela 8). Odsetek pacjentów z odpowiedzią w kolejnych cyklach został wyznaczony na podstawie ORR dla NIV (23%, Tabela 9) po okresie 3,5 miesięcy leczenia (mediana długości trwania terapii NIV). Dla wyznaczenia odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla BSC, zastosowano RR z porównania NIV vs BSC. W modelu założono, że po 22 miesiącu (25 cykl) wszyscy pacjenci (niezależnie od terapii) uzyskują pełną lub częściową odpowiedź na leczenie.

Tabela 8.
Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego NIV vs BSC

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	NIV vs EVE	BSC vs EVE	NIV vs BSC
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	5,54 [3,37; 9,12]	0,18 [0,01; 3,24]	30,78 [1,64; 578,08]

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią – NIV

Punkt końcowy	NIV
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	23%

3.3. Śmiertelność naturalna

Śmiertelność ogólna wyznaczona została w oparciu o dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny [10] dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej z podziałem na wiek i płeć. W analizie uwzględniono dane za rok 2020 (Tabela 10).

Tabela 10.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
50	0,70%	0,26%	75	5,61%	2,97%
51	0,77%	0,29%	76	6,06%	3,28%
52	0,85%	0,32%	77	6,57%	3,62%
53	0,93%	0,35%	78	7,14%	4,01%
54	1,02%	0,39%	79	7,77%	4,46%
55	1,11%	0,43%	80	8,48%	4,99%
56	1,22%	0,47%	81	9,27%	5,60%
57	1,34%	0,52%	82	10,14%	6,32%
58	1,47%	0,58%	83	11,11%	7,15%
59	1,61%	0,64%	84	12,15%	8,09%
60	1,76%	0,71%	85	13,28%	9,14%
61	1,93%	0,78%	86	14,48%	10,30%
62	2,11%	0,86%	87	15,73%	11,54%
63	2,30%	0,95%	88	17,02%	12,86%
64	2,50%	1,04%	89	18,36%	14,26%
65	2,71%	1,14%	90	19,72%	15,73%
66	2,94%	1,25%	91	21,12%	17,27%
67	3,18%	1,37%	92	22,56%	18,89%
68	3,42%	1,51%	93	24,03%	20,58%
69	3,66%	1,66%	94	25,52%	22,33%
70	3,92%	1,83%	95	27,05%	24,13%
71	4,20%	2,01%	96	28,58%	25,97%
72	4,50%	2,22%	97	30,12%	27,83%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
73	4,83%	2,44%	98	31,66%	29,70%
74	5,20%	2,69%	99	33,19%	31,55%

3.4. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych NIV określono w oparciu o wyniki badania klinicznego CheckMate 025 [7]. Działania niepożądane dla BSC wyznaczono w oparciu o badanie RECORD-1 [9]. W analizie uwzględniono działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów leczonych NIV lub BSC. Jeśli dane działanie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia zostało ono włączone do niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 11.
Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnionych w modelu

Działanie niepożądane	NIV (n/N)	BSC (n/N)
Anemia	8/406 (2%)	7/135 (5%)
Biegunka	4/406 (1%)	0/135 (0%)
Hiperglikemia	4/406 (1%)	2/135 (1%)
Zapalenie płuc	8/406 (2%)	0/135 (0%)
Zmęczenie	12/406 (3%)	1/135 (1%)
Limfopenia	0%	7/135 (5%)
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	0%	2/135 (1%)

Koszty i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących NIV lub komparator.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia, dla których niezbędne było określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby (PF, ang. *progression-free*, obejmujący pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią oraz ze stabilną chorobą),
- progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*),
- zgon.

W ramach badania CheckMate 025 analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. Przez pierwsze 6 miesięcy badania oceny jakości życia dokonywano w każdym cyklu w ramieniu z NIV (co 2 tygodnie) i w każdym cyklu w ramieniu z EVE (co 4 tygodnie). W dalszym okresie oceny jakości życia dokonywano co 3 miesiące przez rok, a następnie co 6 miesięcy. Użyteczności stanu zdrowia zebrane w badaniu rejestracyjnym CheckMate 025 [11] (dane niepublikowane) i jednocześnie wykorzystane w modelu oryginalnym dostarczonym od Zamawiającego wykorzystano w ramach analizy podstawowej (Tabela 12).

Tabela 12.
Użyteczności stanów zdrowia zależne od leczenia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (CI _{95%})
PD	██████████
PF: CR/PR	██████████
PF: SD	██████████

CR – complete response; PR – partial response; SD – stable disease

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie przeprowadzono przegląd użyteczności w bazie PubMed oraz poszukiwano opublikowanych, aktualnych przeglądów użyteczności na stronie AOTMiT (rozdz. A.1.2).

W ramach przeglądu odnaleziono analizę ekonomiczną dla kabozantynibu w trzeciej linii leczenia zaawansowanego RCC ocenianą przez AOTMiT w 2021 roku [12]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. Przegląd systematyczny bazy PubMed na potrzeby wspomnianej analizy dla kabozantynibu przeprowadzono 19 marca 2020 roku. Kryteria włączenia do przeglądu obejmowały m.in. populację wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC oraz badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia tj. choroba bez progresji, progresja choroby i dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla kabozantynibu wykorzystano w niniejszej analizie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego w analizie dla kabozantynibu autorzy zidentyfikowali 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy. Wśród nich znalazły się dwa badania pierwotne oceniające jakość życia pacjentów włączonych do badań klinicznych (CheckMate 025 [11] i METEOR [13]) oraz dwie analizy ekonomiczne (McCrea 2018 [14], Meng 2018 [15]). W badaniu METOR (Cella 2018) porównywano kabozantynib z ewerolimusem. Wszystkie odnalezione prace dotyczyły populacji po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii VEGF, czyli II i kolejne linie leczenia i opierały się na wynikach badań METEOR (Cella 2018 i Meng 2018) oraz CheckMate 025 (Cella 2016 i McCrea 2018).

Wartości użyteczności z badania CheckMate 025 zostały wykorzystane w analizie podstawowej i opisane wyżej. W przypadku badania METEOR, średnia wartości użyteczności dla pacjentów bez progresji wyniosła 0,776 [5]. Dekrement użyteczności występujący u pacjentów z progresją wyniósł 0,048, co skutkuje wartością użyteczności dla stanu zdrowia po progresji równą 0,728. Raportowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej i przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Wartości użyteczności w analizie ekonomicznej Meng 2018 oszacowano na podstawie badania METEOR. Wartości pochodzące bezpośrednio z badania METEOR różnią się nieco od tych przedstawionych w publikacji Meng 2018. Przyczyną tej rozbieżności jest najprawdopodobniej fakt, że wartość EQ-5D-5L w badaniu METEOR została przekształcona w pojedynczą wartość indeksu znormalizowaną w siedmiu różnych krajach, natomiast w publikacji Meng 2018 zastosowano wartości indeksu oszacowane przy wykorzystaniu algorytmu brytyjskiego. Zdecydowano, że w ramach analizy wrażliwości przetestowane zostaną wartości użyteczności pochodzące bezpośrednio z badania METEOR.

Tabela 13.
Wartości użyteczności – badanie METEOR - analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności
RCC bez progresji (PF)	0,776
RCC z progresją (PD)	0,728

W wyniku przeszukania bazy PubMed zidentyfikowano publikację Edwards 2018 [16]. Jest to przegląd systematyczny i analiza ekonomiczna dla 6 schematów leczenia RCC tj. aksytynybu, kabozantynybu, EVE, NIV, sunitynybu i BSC. W ramach opracowania Edwards 2018 autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny pod kątem identyfikacji opublikowanych badań dotyczących jakości życia. Przeszukanie miało miejsce w 2016 roku i opierało się na przeszukaniu 5 baz medycznych. Jedną z odnalezionych publikacji była analiza Thompson Coon 2010 [17]. Jest to analiza ekonomiczna dla czterech leków stosowanych w RCC. Zostały tam wykorzystane użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D na podstawie badania Motzer 2006 [18] (dane nieopublikowane w publikacji źródłowej). W niniejszej analizie wartości te wykorzystano w ramach analizy wrażliwości i przedstawiono w tabeli (Tabela 14). Ponadto autorzy pracy Edwards 2018 odnaleźli publikację Purmonen 2008 [19]. Jest to analiza ekonomiczna dla sunitynybu stosowanego w II linii leczenia RCC w Finlandii. Wykorzystywane są tam użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z nierandomizowanego, niezaślepionego badania oceniającego skuteczność i profil bezpieczeństwa sunitynybu. Dane z publikacji Purmonen 2008 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Tabela 15).

Tabela 14.
Wartość użyteczności stanów zdrowia – Thompson Coon 2010 – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności
RCC bez progresji (PF)	0,78
RCC z progresją (PD)	0,70

Tabela 15.
Wartość użyteczności stanów zdrowia – Purmonen 2008 – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności
PF	0,764
PD	0,731

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności przyjęte w poszczególnych wariantach (Tabela 16). Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu CheckMate 025 określono w tej samej grupie pacjentów, którzy stanowili źródło danych o efektywności NIV w niniejszej analizie. Przyjęcie tych danych w analizie podstawowej prowadzi do spójnego i najbardziej wiarygodnego wniosku. Biorąc jednak pod uwagę rozbieżności w stosunku do użyteczności odnalezionych w innych analizach ekonomicznych oraz w systematycznym przeszukaniu, w analizie wrażliwości testowany wpływ przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności z odnalezionych publikacji.

Tabela 16.
Wartość użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa (CheckMate 025)	Wariant Util1 (METEOR)	Wariant Util2 (Thompson Coon 2010)	Wariant Util3 (Purmonen 2008)
PF: CR/PR	■	0,776	0,78	0,764
PF: SD	■			
PD	■	0,728	0,70	0,731

SPADKI UŻYTECZNOŚCI ZWIĄZANE Z DZIAŁANAMI NIEPOŻĄDANYMI

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczone od Zamawiającego oraz założenia z analizy ekonomicznej dla NIV w I linii leczenia ocenianej przez AOTMiT [20]. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z raportu dla pazopanibu przedłożonego w NICE [21]. W przypadku analizy ekonomicznej dla NIV stosowanego w I linii leczenia korzystano z badania Swinburn 2010 [22]. Dla trzech działań niepożądanych tj. hiperglikemia, limfopenia oraz zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy, które nie występowały w ramieniu NIV lub ich częstość występowania wynosiła od 0% do 1% (por. rozdz. 3.4), konserwatywnie założono spadek wartości

użyteczności na poziomie 0. Spadki użyteczności stanów zdrowia przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Zmęczenie	-0,102	Raport dla pazopanibu przedłożony w NICE [21]
Biegunka	-0,007	Raport dla pazopanibu przedłożony w NICE
Zapalenie płuc	-0,240	Analiza ekonomiczna dla NIV [20]
Anemia	-0,081	Raport dla pazopanibu przedłożony w NICE
Hiperglikemia	0	Założenie
Limfopenia	0	Założenie
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	0	Założenie

3.6. Dawkowanie

Do wyznaczenia kosztów stosowania NIV niezbędne było określenie dawkowania leku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [23], NIV może być stosowany w dwóch schematach dawkowania:

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

Zalecane dawkowanie w monoterapii NIV różni się od dawkowania, jakie otrzymywali pacjenci w badaniu CheckMate 025. W badaniu tym pacjenci stosowali NIV w dawce 3 mg/kg co dwa tygodnie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami analiz farmakologicznych, brak jest istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności leczenia u chorych otrzymujących NIV w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie i w dawce 240 mg co 2 tygodnie, a także dawce 480 mg co 4 tygodnie [24]. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci otrzymujący NIV w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie uzyskują identyczne efekty kliniczne jak pacjenci z badania CheckMate 025, którzy otrzymywali 3 mg/kg co 2 tygodnie.

W analizie podstawowej przyjęto, że dawkowanie NIV wynosi 240 mg co 2 tygodnie, a w analizie wrażliwości 480 mg co 4 tygodnie. Zmiana sposobu dawkowania NIV nie wpływa na koszt leku, natomiast wpływa na koszt podania. W analizie podstawowej koszt podania na cykl będzie dwukrotnie wyższy w porównaniu do analizy wrażliwości, w związku z tym, przyjęte założenie jest konserwatywne.

3.7.2. Koszty podania leków (NIV)

NIV podaje się pacjentom w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z informacją dotyczącą podawania leku Opdivo, powinno się ono odbywać w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z powyższym koszt podania w analizie wyznaczono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 162/2020/DGL w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe i przedstawiono w tabeli [26] (Tabela 22).

Tabela 22.
Koszt podania NIV

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Wartość świadczenia [zł]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72

3.7.3. Koszty monitorowania terapii w programie lekowym

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii NIV określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *diagnostyka w programie leczenia raka nerki*. Wycenę świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ nr 162/2020/DGL w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Roczny koszt monitorowania pacjenta wynosi 3 199 zł (Tabela 23).

Tabela 23.
Kosz monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Wartość świadczenia [zł]
5.08.08.000016	Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	3199	3 199,00

Koszt monitorowania terapii na czterotygodniowy cykl przyjęty w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty monitorowania terapii - koszt na cykl

Kategoria	Koszt na cykl
Monitorowanie terapii w programie lekowym	246,08 zł ^a

a) przy założeniu, że 1 rok= 52 tyg.

3.7.4. Koszt BSC

Pacjenci, u których nastąpiła progresja, otrzymują leczenie podtrzymujące. Z badania ankietowego przeprowadzonego w ramach analizy dla kabozantynibu w leczeniu zaawansowanego RCC [5] wynika, że w ramach BSC, podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

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

W niniejszej analizie koszty BSC zostały określone zgodnie z metodyką analizy dla kabozantynibu i z wykorzystaniem opublikowanych w tej analizie wyników badania ankietowego w odniesieniu do zużycia zasobów.

AMULATORYJNA OPIEKA SPECJALISTYCZNA

Z przeprowadzonego na potrzeby analizy dla kabozantynibu badania ankietowego, wynika że pacjenci leczeni w ramach BSC w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z konsultacji u onkologa (20-30%), kardiologa (5%) i diabetologa (10%). Przyjęto, że wizyty u każdego z powyższych specjalistów generują takie same koszty, a wizyty odbywają się raz w miesiącu. Koszt wizyty

specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z 9 lipca 2021 roku i przyjęto, że rozliczany będzie w ramach grupy W12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu [27]). Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Wycena ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Liczba wizyt w miesiącu	Całkowity koszt [zł]
W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75	1 zł	1	75 zł

HOSPITALIZACJE

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

Zgodnie z założeniami z analizy ekonomicznej dla kabozantynibu przyjęto, że hospitalizacje w zakresie onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii oraz urologii rozliczane są w ramach grupy L08 – *Nowotwory nerek i dróg moczowych*, natomiast hospitalizacje w zakresie ortopedii rozliczane są w ramach następujących grup: H56C – *Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni*; H56D – *Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni*; H89C – *Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni* oraz H89D – *Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni*. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej dla kabozantynibu ankiecie, przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani 1 raz w ciągu miesiąca. Koszty świadczeń pozyskano ze Statystyk NFZ [28] i przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Koszt hospitalizacji w BSC

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Uśredniony koszt hospitalizacji [zł]
Hospitalizacje na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii, urologii			
L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych	8 502	3 675,58	3 675,58
Hospitalizacje na oddziale ortopedii			
H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	1 566	753,53	315,92 ^a
H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	2 142	1 879,78	
H89C – Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	7 579	745,14	
H89D – Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	10 324	2 597,43	

a) średni koszt hospitalizacji wazony liczbą hospitalizacji

HOSPICJUM DOMOWE ORAZ HOSPICJUM STACJONARNE

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla kabozantynibu pacjenci leczeni w ramach BSC korzystają z opieki hospicyjnej (medycyna paliatywna). Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie dostępnych danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2021 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym.

Tabela 27.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,65 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,08 zł	1,00

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wynikach badania ankietowego (przeprowadzonego na potrzeby analizy dla kabozantynibu) przyjęto, że pacjenci spędzają w hospicjum 20 dni. W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 28.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	339,45 zł	7 139 109	56,4%	20	6 789,05 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,08 zł	5 522 799	43,6%	20	1 081,57 zł
Średni koszt					4 299,59 zł

RADIOTERAPIA PALIATYWNA

Koszt radioterapii paliatywnej oparto o wycenę procedury 5.07.01.0000021 i określono na podstawie Zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 roku [30]. Przyjęto założenie, że radioterapia paliatywna nie jest łączona z dodatkowym zakwaterowaniem lub hospitalizacją. Zgodnie z danymi z ankiety (przeprowadzonej na potrzeby analizy dla kabozantynibu) pacjenci przyjmują 1 cykl

radioterapii w ciągu miesiąca. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowany koszt cyklu radioterapii paliatywnej.

Tabela 29.
Koszt cyklu radioterapii paliatywnej

Nazwa procedury	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Liczba cykli w miesiącu	Całkowity koszt [zł]
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	5.07.01.0000059	2 812	1 zł	1	2 812 zł
Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	5.07.01.0000060	3 551	1zł	1	3 551 zł
Średni koszt					3 181,50 zł

FARMAKOTERAPIA

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego (przeprowadzonego na potrzeby analizy dla kabozantynibu) pacjenci w ramach leczenia BSC w zakresie farmakoterapii stosują antybiotykoterapię (cyprofloksacyna) oraz analgetyki (morfina i fentanyl, przyjęto założenie, że 50% pacjentów stosuje morfinę, a 50% stosuje fentanyl). Koszt leków oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku [25].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL preparatów zawierających w swoim składzie cyprofloksacynę [31], przyjęto, że pacjenci z zakażeniem układu moczowego stosują średnią dawkę 500 mg 2x/dobę przez okres 7 dni.

Na podstawie danych z ankiet (przeprowadzonych na potrzeby analizy dla kabozantynibu) przyjęto, że pacjenci stosują średnią dawkę dobową morfiny na poziomie 100 mg (leczenie ciągłe przez 28 dni cyklu) oraz jedną dawkę dobową fentanylu (leczenie ciągłe, przez 28 dni cyklu).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty farmakoterapii ponoszone w ramach leczenia podtrzymującego.

Tabela 30.
Koszt farmakoterapii w BSC

Nazwa substancji	Dawka dobową(mg)/liczba a	Czas trwania leczenia (dni)	Średnia dopłata NFZ za mg / DDD a (zł)	Średnia dopłata pacjenta za mg/ DDD a (zł)	Całkowity koszt leczenia NFZ (zł)	Całkowity koszt leczenia NFZ + pacjent
Cyprofloksacyna	1 000	7	0,0007 zł	0,0014 zł	5,14 zł	14,82 zł
Analgetyki						
Morfina	100	28	0,0436 zł	0,044 zł	122,2 zł	244,41 zł
Fentanyl	1	28	6,99 zł	0,12 zł	195,69 zł	199,16 zł
Średni koszt					158,95 zł	221,78 zł

a) w przypadku fentanylu w powyższej tabeli przedstawiono liczbę dawek dobowych oraz średnią dopłatę NFZ oraz NFZ + pacjent za DDD

PRZETOCZENIE KONCENTRATU KRWIENEK CZERWONYCH

Pacjenci w ramach leczenia podtrzymującego mają wykonywane przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Przyjęto założenie, że pacjenci potrzebują przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Do oszacowania średniego kosztu przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (z krwi pełnej lub z aferezą) wykorzystano Zarządzenie Prezesa NFZ nr 118/2021/DSOZ [32] oraz dane dotyczące liczby hospitalizacji zaczerpniętej ze Statystyk NFZ [28]. Oszacowany koszt przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba jednostek	Koszt świadczenia za jednostkę	Liczba hospitalizacji	Koszt całkowity
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	2	186 zł	275 225	372 zł
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezą	2	263 zł	6 019	526 zł
Średni koszt					375,30 zł

Dodatkowo w celu oszacowania finalnego kosztu przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych uwzględniono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 118/2021/DSOZ koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin.

Tabela 32.
Koszt hospitalizacji związany z przetoczeniem krwi

Nazwa procedury	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Całkowity koszt [zł]
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5.52.01.0001464	270	1 zł	270 zł

Finalnie łączny koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oszacowano na 645,30 zł.

PODSUMOWANIE

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

Tabela 33.
Średni koszt BSC

Kategoria	Rodzaj	Odsetek chorych wymagających leczenia	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ + pacjent [zł]
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog, kardiolog, diabetolog	32,50%	75,00 zł	75,00 zł
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia	35,00%	3 675,58 zł	3 675,58 zł
	Ortopedia	5,00%	315,92 zł	315,92 zł
Hospicjum	Hospicjum stacjonarne / domowe	30,00%	4 299,59 zł	4 299,59 zł
Radioterapia paliatywna	-	7,50%	3 181,50 zł	3 181,50 zł
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia - cyprofloksacyna	5,00%	5,14 zł	14,82 zł
	Analgetyki – morfina, fentanyl	10,00%	158,95 zł	221,78 zł
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	Koncentrat krwinek czerwonych	10,00%	645,30 zł	645,30 zł
Łączny miesięczny koszt BSC			1 649,34 zł	1 656,11 zł
Łączny 4-tygodniowy koszt BSC			1 517,26 zł	1 523,49 zł

3.7.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów leczonych NIV lub BSC. W modelu uwzględniono następujące działania niepożądane:

- zmęczenie,
- anemia,
- zapalenie płuc,
- biegunka,
- hiperglikemia,
- limfopenia,
- zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy.

W analizie przyjęto, że leczenie uwzględnionych działań niepożądanych (poza leczeniem zmęczenia) wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2020) [28]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym.

ZMĘCZENIE

W przypadku leczenia zmęczenia w analizie przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ [27].

Tabela 34.
Koszt leczenia anemii – morfologia krwi

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia [zł]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	40

ANEMIA

Koszt leczenia anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2020 roku. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020). Przyjęto, że leczenie pacjenta z powodu niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej realizowane jest w ramach hospitalizacji w ramach trzech grup:

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

Średni koszt leczenia anemii, przy wykorzystaniu poniższych danych wynosi 2 324,05 zł (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszt leczenia anemii – hospitalizacja

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37 zł
Średnia ważona		2 324,05 zł^a

a) Średnia wartość jednostek hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji

Dodatkowo, u wszystkich chorych z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to czy wymagają hospitalizacji czy nie, wykonuje się morfologię krwi po 7 dniach. Takie same założenie przyjęto w analizie dla kabozantynibu z 2017 roku [5]. Koszt wykonania morfologii pozyskano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ [27]. Morfologia krwi jest świadczeniem z listy W1, w związku z czym w analizie przyjęto koszt świadczenia W11 i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt leczenia anemii – morfologia krwi

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia [zł]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	40

Całkowity koszt leczenia anemii wyniósł 2 364,05 zł (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt leczenia anemii

Działanie niepożądane	Koszt zdarzenia [zł]
Anemia	2 364,05 zł

ZAPALENIE PŁUC

W przypadku zapalenia płuc koszt leczenia przyjęto na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ [28]. Średnią wartość hospitalizacji określono na podstawie trzech grup JGP. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	37 353	5 052,98 zł
D47 - Zapalenie płuc z pw	5 338	3 485,56 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	15 304	2 364,41 zł
Średnia ważona:		4 199,24 zł^a

a) średnia wartość jednostek hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji

BIEGUNKA

Koszty leczenia biegunki oszacowano na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ [28]. Założono, że leczenie biegunki realizowane będzie w ramach grupy K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt leczenia biegunki – hospitalizacja

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 960,24 zł

Dodatkowo założono, że w ramach leczenia biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia, pacjenci stosują loperamid oraz nawadniające płyny doustne (sole rehydracyjne – gastrolit). Powyższe założenie przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego w ramach analizy dla kabozantynibu w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). W oparciu o dane z badania MEOTEOR, autorzy analizy dla kabozantynibu, przyjęli że zdarzenia w 3. stopniu nasilenia stanowią 88% wszystkich zdarzeń, natomiast zdarzenia w 4. stopniu nasilenia - 12%. Ze względu na brak refundacji soli rehydracyjnych w leczeniu biegunki (GASTROLIT finansowany do 31.12.2018 r.) w niniejszej analizie założono, że pacjenci u których wystąpi biegunka, otrzymywać będą leczenie w postaci loperamidu. Koszt substancji pozyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku [25], natomiast wykorzystanie zasobów tj. czas trwania leczenia oraz dawka dobową substancji, przyjęto na podstawie wspomnianej analizy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt leczenia biegunki – koszty leków

Stopień nasilenia AE	Nazwa substancji	Dawka dobową (mg)	Czas trwania leczenia (dni)	Dopłata NFZ za mg [zł]	Dopłata pacjenta za mg [zł]	Całkowity koszt leczenia - NFZ [zł]	Całkowity koszt leczenia – NFZ+pacjent [zł]
3.	Loperamid	15	4	0,063	0,063	3,77	7,55
4.		20	5			6,28	12,58
Średnia ważona^a						4,07 zł	8,15 zł

a) Przy założeniu, że zdarzenia w 3. stopniu nasilenia stanowią 88% wszystkich zdarzeń

Całkowity koszt leczenia biegunki wyniósł 1 964,31 zł z perspektywy NFZ oraz 1 968,39 zł z perspektywy NFZ + pacjent (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt leczenia biegunki

Działanie niepożądane	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ + pacjent [zł]
Biegunka	1 964,31	1 968,39

HIPERGLIKEMIA

Na podstawie analizy dla kabozantynibu, założono, że leczenie hiperglikemii realizowane będzie w ramach grupy K37 – Cukrzyca ze stanami hiperlikemicznymi. Koszt procedury zaczerpnięto ze Statystyk NFZ i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt leczenia hiperglikemii

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2020 roku
K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	3 369,11 zł

LIMFOPENIA, ZWIĘKSZENIE STĘŻENIA ALKALICZNEJ FOSFATAZY

W związku z tym, że działania niepożądane tj. limfopenia oraz zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy występują tylko w ramieniu BSC, konserwatywnie przyjęto koszt ich leczenia równy 0 zł.

PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte koszty leczenia działań niepożądanych (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie

Działanie niepożądane	Koszt leczenia NFZ	Koszt leczenia NFZ + pacjent
Zmęczenie	40,00 zł	40,00 zł
Anemia	2 364,05 zł	2 364,05 zł
Zapalenie płuc	4 199,24 zł	4 199,24 zł
Biegunka	1 964,31 zł	1 968,39 zł
Hiperglikemia	3 369,11 zł	3 369,11 zł
Limfopenia	0,00 zł	0,00 zł
Zwiększenie stężenia alkalicznej fosfatazy	0,00 zł	0,00 zł

3.7.6. Koszty po progresji choroby

Założono, że w przypadku progresji choroby pacjent stosować będzie BSC, zatem koszty po progresji choroby będą zgodne z oszacowaniem przedstawionym w rozdz. 3.7.4.

3.7.7. Koszty związane z opieką paliatywną

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w naliczanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia.

Koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29]. Jako że koszt jednostkowy zależy jest od trybu przeprowadzania świadczenia (oddział medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarne lub hospicjum domowe), do oceny kosztów opieki terminalnej

niezbędne było również określenie częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym został oszacowany na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w roku 2021.

Tabela 44.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,65 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,08 zł	1,00

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wynikach badania ankietowego (przeprowadzonego na potrzeby analizy dla kabozantynibu) przyjęto, że pacjenci spędzają w hospicjum 20 dni. W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 45.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	339,45 zł	7 139 109	56,4%	20	6 789,05 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,08 zł	5 522 799	43,6%	20	1 081,57 zł
Średni koszt					4 299,59 zł

4. Wyniki

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted 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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 59.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (25 lat)	■	<i>Time horizon (yyears)</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórka H12)	Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Discount rate – costs / Discount rate – outcomes (arkusz <i>Settings</i> , komórki O10/O11)	Rozdz. 2.10
OS_NIV	Przeżycie całkowite (rozkład log-logistyczny)	Funkcja sklejana hazardów z jednym węzłem (<i>1-knot spline hazard model</i>).	<i>Overall survival, analysis</i> (arkusz <i>Survival_B</i> , komórki F103, G115:116)	Rozdz 3.2.3
PFS_NIV	Przeżycie wolne od progresji (funkcja sklejana szans z dwoma węzłami (<i>2-knot spline odds model</i>))	Funkcja sklejana hazardów z dwoma węzłami (<i>2-knot spline hazard model</i>)	<i>Progression free survival, analysis</i> (arkusz <i>Survival_B</i> , komórki S103, T115:116)	Rozdz 3.2.2
TTD_NIV	Czas trwania leczenia (na podstawie krzywej TTD)	Na podstawie krzywej PFS	<i>Calculate the drug acquisition, administration and monitoring cost using</i> (arkusz <i>Costs</i> , komórka G83)	Rozdz. 3.2.4
HR_OS	Współczynnik HR dla OS (z uwzględnieniem korekty <i>cross-over</i>)	Bez korekty <i>cross-over</i>	<i>Overall survival</i> (arkusz <i>Survival_B</i> , komórka J88)	Rozdz. 3.2.3
Dawk_NIV	Dawkowanie NIV (240 mg co 2 tygodnie)	480 mg co 4 tygodnie	<i>Nivolumab dosing</i> (arkusz <i>Costs</i> , komórka O90)	Rozdz. 3.6
Util1		METEOR		
Util2	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie badania CheckMate 025)	Thompson Coon 2010	<i>Health state utility - Choose option</i> (arkusz <i>Outcomes</i> , komórka G9)	Rozdz. 3.5
Util3		Purmonen 2008		

5.2. Wyniki

■

■

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

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

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

W wyniku przeszukania odnaleziono dwa opracowania dla NIV w porównaniu z BSC, w których przedstawiono bezwzględne wyniki wyrażone w jednostkach QALY lub LY dla NIV i BSC. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 63
Zestawienie założeń analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr	Edwards 2018	NICE 2016	Niniejsza analiza
Populacja	II linia leczenia RCC, pacjenci po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 leku VEGF	Uprzednio leczeni pacjenci z zaawansowanym RCC	III linia leczenia RCC w ramach programu lekowego
Interwencja	NIV	NIV	NIV
Komparator	BSC	BSC	BSC
Stopa dyskontowa	3,5% koszty i efekty	3,5% koszty i efekty	5% koszty i 3,5% efekty
Horyzont czasowy	30 lat	30 lat	25 lat
Użyteczności stanów zdrowia	BSC – założenie z TA333,	BSC – założenie z TA333,	CheckMate 025

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Ograniczenia

- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- W badaniu CheckMate 025 po progresji choroby u pacjentów mogło być stosowane aktywne leczenie. Takie postępowanie nie będzie możliwe w Polsce, w szczególności pacjenci po NIV nie będą mogli zastosować kolejnej linii leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby. Różnice mogą wpływać natomiast na krzywe OS. Niemniej jednak stosowanie kolejnych linii dopuszczalne było w obydwu ramionach badania CheckMate 025 (w szczególności dopuszczalny był *cross-over* po progresji w ramieniu EVE). W konsekwencji stosowanie kolejnych linii w badaniu nie prowadzi do przeszacowania względnego efektu w zakresie OS na korzyść NIV (a najprawdopodobniej prowadzi wręcz do jego niedoszacowania, jako że możliwość stosowania kolejnych linii leczenia, w szczególności *cross-over* w większym stopniu zwiększa OS w ramieniu terapii o niższej skuteczności, tj. w tym przypadku EVE).
- Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu CheckMate 025, co obaczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty opisane w rozdziale 3.2.
- W badaniu ChcekMate 025 dopuszczalne było kontynuowanie leczenia NIV po progresji w zakresie, który wydaje się szerszy niż jest to dopuszczalne zgodnie z kryteriami projektu programu lekowego. W konsekwencji przyjęcie krzywej TTD w oparciu o badanie kliniczne prowadzi najprawdopodobniej do zawyżenia kosztów NIV, stanowi zatem podejście konserwatywne.

- [REDACTED]

Nie odnaleziono jednak bardziej wiarygodnych źródeł danych o jakości życia pacjentów z populacji docelowej. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy został przeanalizowany w ramach analizy wrażliwości.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu w leczeniu trzeciej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

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

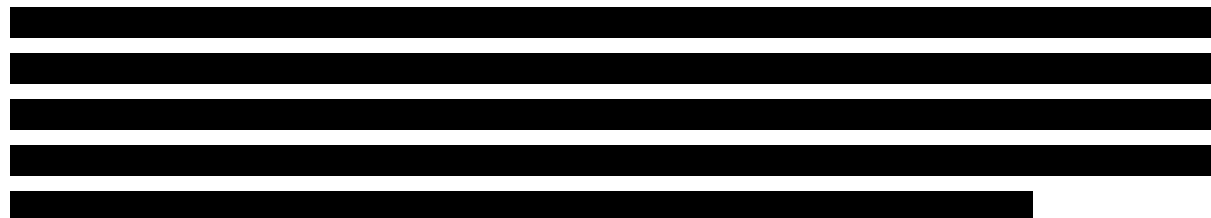
W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.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

Efektywność NIV określono na podstawie badania CheckMate 025, natomiast względne wyniki dla porównania NIV vs BSC określono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wyniki porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (EVE).

Metodyka badania CheckMate 025, na podstawie którego przeprowadzona została analiza, odbiega od polskiej praktyki klinicznej w zakresie postępowania po progresji choroby. W omawianym badaniu pacjenci stosowali aktywne leczenie przeciwnowotworowe w kolejnej linii terapii po NIV i EVE, podczas gdy w Polsce, w przypadku zastosowania NIV we wnioskowanej populacji pacjenci nie będą mieli dostępu do kolejnej linii leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby, natomiast wpływa na wyniki w zakresie przeżycia całkowitego. Niemniej jednak stosowanie kolejnych linii dopuszczalne było w obydwu ramionach badania CheckMate 025 (w szczególności dopuszczalny był *cross-over* po progresji w ramieniu EVE). W konsekwencji stosowanie kolejnych linii w badaniu nie prowadzi do przeszacowania względnego efektu w zakresie OS na korzyść NIV (a najprawdopodobniej prowadzi wręcz do jego niedoszacowania, jako że możliwość stosowania kolejnych linii leczenia, w szczególności *cross-over* w większym stopniu zwiększa OS w ramieniu terapii o niższej skuteczności, tj. w tym przypadku EVE).

W analizie uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia NIV pomimo progresji choroby, co jest podejściem zgodnym z projektem programu lekowego oraz badaniem CheckMate 025, choć kryteria kontynuacji leczenia po progresji mogły być inne w badaniu i w programie lekowym.

W zakresie kosztów, leczenie NIV odbywać się będzie w ramach programu lekowego, zatem koszty zostały precyzyjnie wyznaczone na podstawie stosownych Zarządzeń NFZ. W przypadku BSC koszty określono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych na potrzeby analizie ekonomicznej dla kabozantynibu w RCC z 2017 roku. Raportowane zużycie zasobów nie budzi wątpliwości, w szczególności brak jest podstaw, aby podważać jego aktualność.



Obecnie w Polsce pacjenci z populacji docelowej nie mają dostępu do aktywnego leczenia. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [34] wskazują, że u pacjentów z rokowaniem korzystnym w przypadku zastosowania dwóch terapii celowanych na VEGF zalecaną opcją w trzeciej linii jest NIV. Podobnie, w przypadku pacjentów z rokowaniem pośrednim w przypadku zastosowania dwóch leków VEGF, NIV jest zalecany w ramach trzeciej linii (ścieżka z dwoma lekami celowanymi na VEGF nie jest opcją preferowaną, jednak zalecane algorytmy postępowania dla pacjentów z rokowaniem pośrednim nie są obecnie dostępne dla pacjentów w programie B.10). Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu schematu NIV w populacji docelowej umożliwi pacjentom dostęp do terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2021.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Nivolumab (Opdivo®) w trzeciej linii leczenia raka nerkowokomórkowego. HTA Consulting 2021.
3. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (27.9.2021).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (27.9.2021).
5. Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2017 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/049/AW/049_050_051_AW_OT.4351.11.2017_CABOMETYX_AE.pdf.
6. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html> (19.11.2021).
7. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Plimack ER, Procopio G, McDermott DF, Castellano D, Choueiri TK, Donskov F, Gurney H, Oudard S, i in. (2020) Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126(18):4156–4167.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, i in. (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373(19):1803–1813.
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(18):4256–4265.
10. GUS. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (1.6.2021).
11. Cella D, Grünwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer RJ. (2016) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7):994–1003.
12. Cabometyx® (kabozantynib) w 3. linii leczenia zaawansowanego raka nerki. Analiza ekonomiczna. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/299/AW/299_AW_OT.4331.47.2020_Cabometyx_CUA_czarna.pdf.
13. 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, i in. (2018) Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *JCO* 36(8):757–764.
14. McCrean C, Johal S, Yang S, Doan J. (2018) Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol* 7(1):4.
15. Meng J, Lister J, Vataire A-L, Casciano R, Dinot J. (2018) 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. *CEOR Volume* 10:243–250.
16. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. (2018) Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 22(6):1–278.

17. Thompson Coon J. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. NICE.
18. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. (2006) Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA* 295(21):2516.
19. Purmonen T, Nuttunen P. (2008) Cost and survival analysis of interferon treatment in metastatic renal cell carcinoma.
20. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/216/AW/cua_rcc%2011_czarna.pdf (17.11.2021).
21. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215> (17.11.2021).
22. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion* 26(5):1091–1096.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®(niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (27.9.2021).
24. Czarnecka AM, Ługowska I, Rutkowski P. (2019) Nowy schemat dawkowania niwolumabu — profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 5(1):66–77.
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> (17.11.2021).
26. Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7433.html> (19.11.2021).
27. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (19.11.2021).
28. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl>.
29. Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (24.3.2021).
30. Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-552021dsoz,7333.html#:~:text=Zarz%C4%85dzenie%20Nr%2055%2F2021%2FDSOZ%2031-03-2021%20w%20sprawie%20okre%C5%9Blenia%20warunk%C3%B3w,leczenie%20szpitalne%20oraz%20leczenie%20szpitalne%20%E2%80%93%20C5%9Bwiadczenia%20wysokospecjalistyczne.> (17.11.2021).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciprofloxacin Kabi® (cyprofloksacyna). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-03_Ciprofloxacin_Kabi_ChPL.pdf.
32. Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ - zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1182021dsoz,7380.html> (17.11.2021).
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (27.9.2021).
34. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R, Czech A, Gronostaj K, Konopka K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Przydacz M, Tomczak P, Wiechno P, Żołnierek J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym - aktualizacja. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/74943 (18.11.2021).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1	Charakterystyki początkowe.....	21
Tabela 2.	Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS.....	23
Tabela 3.	Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – PFS dla NIV	23
Tabela 4	Wyniki porównania pośredniego dla NIV vs BSC w zakresie PFS – na podstawie wyników badań CheckMate 025 i RECORD-1.....	25
Tabela 5.	Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – OS dla NIV.....	27
Tabela 6	Wyniki porównania pośredniego dla NIV vs BSC w zakresie OS – na podstawie wyników badań CheckMate 025 i RECORD-1.....	30
Tabela 7.	Wartości AIC i BIC dla 8 najlepiej dopasowanych rozkładów według AIC do danych empirycznych z badania CheckMate 025 – TTD dla NIV	32
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego NIV vs BSC.....	34
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią – NIV	35
Tabela 10.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	35
Tabela 11.	Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnionych w modelu.....	36
Tabela 12.	Użyteczności stanów zdrowia zależne od leczenia – analiza podstawowa	37
Tabela 13.	Wartości użyteczności – badanie METEOR - analiza wrażliwości	38
Tabela 14.	Wartość użyteczności stanów zdrowia – Thompson Coon 2010 – analiza wrażliwości	39
Tabela 15.	Wartość użyteczności stanów zdrowia – Purmonen 2008 – analiza wrażliwości	39
Tabela 16.	Wartość użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie	39
Tabela 17.	Spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi	40
Tabela 18.	Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie	41
Tabela 19.	Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie.....	41
	41
	42
Tabela 22.	Koszt podania NIV.....	42
Tabela 23.	Kosz monitorowania terapii	43
Tabela 24.	Koszty monitorowania terapii - koszt na cykl	43
Tabela 25.	Wycena ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	44
Tabela 26.	Koszt hospitalizacji w BSC	44
Tabela 27.	Koszt opieki terminalnej.....	45
Tabela 28.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	45
Tabela 29.	Koszt cyklu radioterapii paliatywnej.....	46
Tabela 30.	Koszt farmakoterapii w BSC.....	46
Tabela 31.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	47
Tabela 32.	Koszt hospitalizacji związany z przetoczeniem krwi	47
Tabela 33.	Średni koszt BSC	48
Tabela 34.	Koszt leczenia anemii – morfologia krwi.....	49
Tabela 35.	Koszt leczenia anemii – hospitalizacja	49
Tabela 36.	Koszt leczenia anemii – morfologia krwi.....	50
Tabela 37.	Koszt leczenia anemii.....	50
Tabela 38.	Koszt leczenia zapalenia płuc	50
Tabela 39.	Koszt leczenia biegunki – hospitalizacja.....	50
Tabela 40.	Koszt leczenia biegunki – koszty leków.....	51

Wykres 3	Krzywe PFS dla NIV i BSC – analiza podstawowa.....	26
Wykres 4	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla NIV	28
Wykres 5.	Wykres dopasowanej krzywej OS dla NIV do danych z badania CheckMate 025 – analiza podstawowa	29
Wykres 6	Krzywe OS dla NIV i BSC – analiza podstawowa	30
Wykres 7	Krzywe KM dla PFS i TTD dla NIV	31
Wykres 8.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTD dla NIV	33
Wykres 9	Wykres dopasowanej krzywej TTD dla NIV do danych z badania CheckMate 025 – analiza podstawowa	34



SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1	Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	15
Rysunek 2.	Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie	15
Rysunek 3.	Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	86
Rysunek 4.	Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z rakiem nerki w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	88

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 65.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

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

Wymaganie	Rozdział
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2.9, 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 1.2, 4
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. □
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.5, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 0
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	.Rozdz. A.1.1, A.1.2

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

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed (w tym MEDLINE) [35],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [36],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [37],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [38],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [39],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [40].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 66). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 66
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – ELT; • Komparator – BSC; • Populacja II linia lub kolejne linie leczenia RCC; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych (QALY, LY) lub koszty. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych lub kosztów

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 16 października 2021 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	230 688
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 686 794
#3	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti-PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 antibody"	11 248
#4	#1 AND #2 AND #3	86

Data przeszukania: 16 października 2021 r.

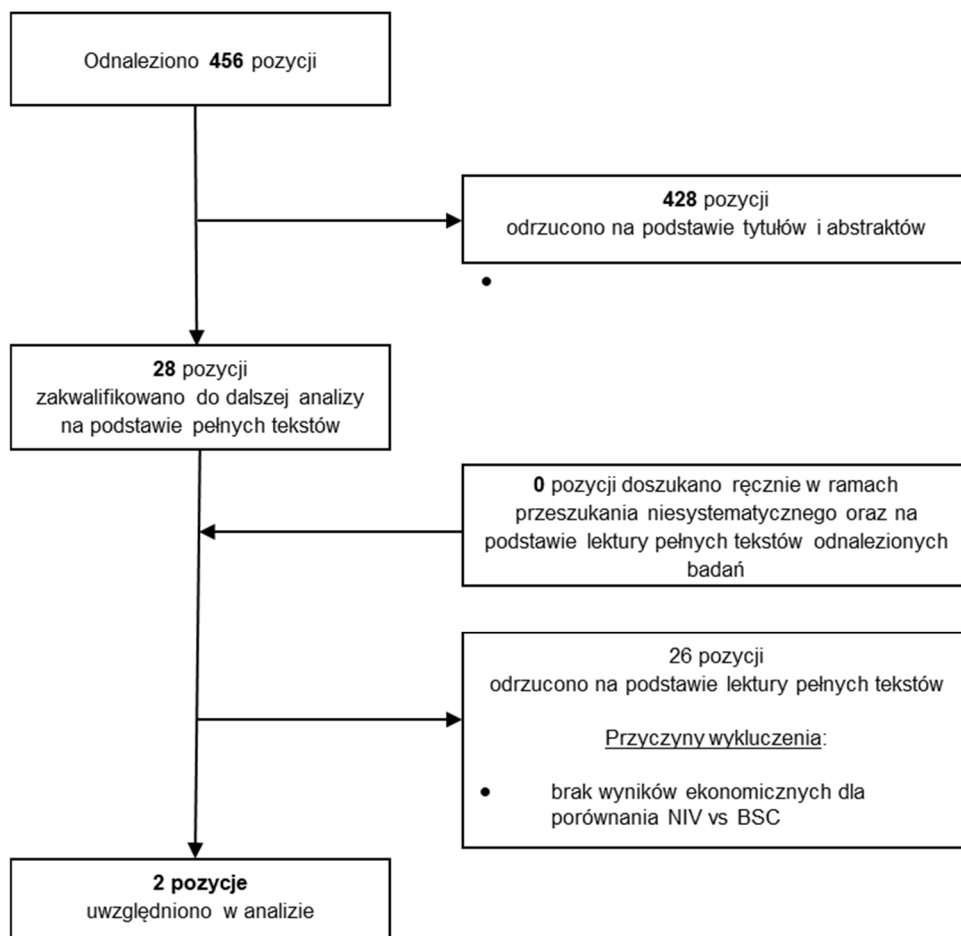
Tabela 68.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: nivolumab	28	0
CADTH	Search: nivolumab	23	1
HAS	Medicines: nivolumab	24	1
ISPOR	Keyword: nivolumab Topic: Economic evaluation	185	7
NICE	Search: nivolumab	82	1
SMC	Search: Nivolumab	28	1
Łącznie		370	11

Data przeszukania: 16 października 2021 r.

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnalezione łącznie 456 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 28 pozycji, w wyniku których 2 publikacje zakwalifikowano do dalszej analizy. Informacje na temat liczby odnalezionych publikacji oraz schemat ich selekcji przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



A.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym wykonano systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym MEDLINE). W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej jakość życia. Kryterium włączenia do przeglądu analiz było raportowanie w publikacji danych o jakości życia (w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy EQ-5D, SF-36, SF-6D, HUI lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii). Biorąc pod uwagę zapis wytycznych AOTMiT [3], jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. W konsekwencji strategię przeszukania dla użyteczności zawężono do przeglądów systematycznych. Przeszukanie przeprowadzono 24 września 2021 roku.

Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 69). Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie analiz ekonomicznych dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego, które oceniane były przez AOTMiT w okresie ostatnich 5 lat.

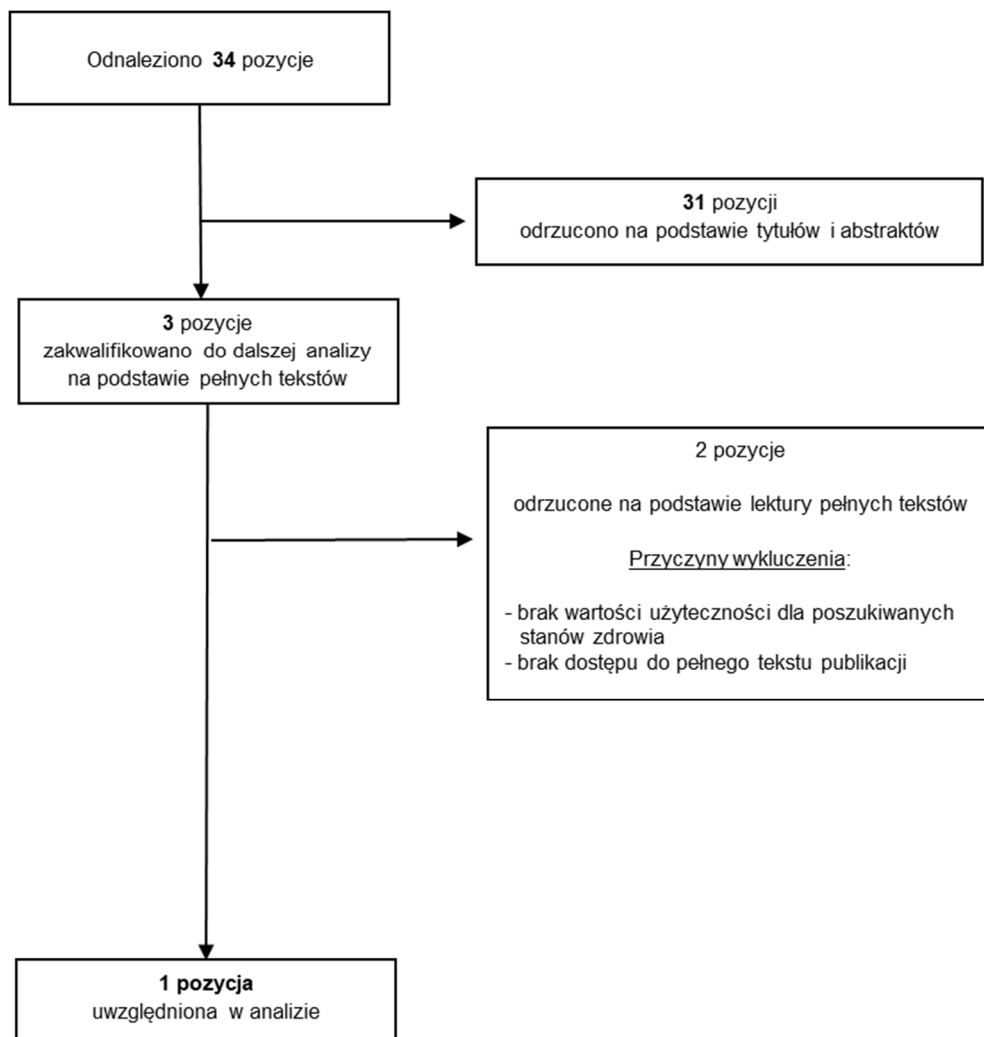
Tabela 69.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z RCC w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	230 045
#2	"eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3 OR QALY OR QLY OR QoL	92 868
#3	systematic review	233 509
#4	#1 AND #2 AND #3	34

Data przeszukania: 24 września 2021 r.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 34 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 3 prace. Ostatecznie uwzględniono 1 publikację (Edwards 2018). Schemat selekcji publikacji w bazie Pubmed przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4). Na tym etapie przeprowadzono również przeszukiwanie analiz ekonomicznych dla RCC ocenianych przez AOTMiT. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 2 publikacje odnalezione w ramach opisywanego przeszukania (analizy oceniane przez AOTMiT dla kabozantynibu [5, 12]). Ostatecznie uwzględniono 3 publikacje raportujące wyniki przeglądów systematycznych dla użyteczności.

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z rakiem nerki w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)



A.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

W toku przeszukiwania bazy PubMed, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Zidentyfikowana analiza ekonomiczna dotyczyła II linii leczenia RCC. Ponadto przeszukując pozostałe bazy informacji medycznej odnaleziono analizę NICE dla NIV u uprzednio leczonych pacjentów z RCC. Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która dotyczyłaby kolejnych linii leczenia raka nerki. Charakterystykę odnalezionych analiz przedstawiono poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Edwards 2018 [16]	II linia leczenia RCC, pacjenci po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem co najmniej 1 leku VEGF	Aksytyn b, EVE, NIV, sunityn b, kabozantynib, BSC	<i>Partitioned survival model</i> , CUA	Dożywotni - 30 lat, długość cyklu 2 tyg.	Wie ka Brytania, perspektywa płatnika publicznego i społeczna	NIV vs BSC: Różnica kosztów: 95 457£ Różnica QALY: 0,85 QALY dla NIV: 1,6 QALY dla BSC: 0,75	3,5% dla kosztów i efektów
NICE 2016 [41]	Uprzednio leczeni pacjenci z zaawansowanym RCC	NIV BSC, EVE, aksytynib,	<i>Partitioned-survival model</i> , CUA	30 lat długość cyklu 1 tydzień	Wie ka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	NIV vs BSC: Różnica QALY: 1,43 ICER: 56 427£ QALY dla NIV: 2,31 QALY dla BSC: 0,88	3,5% dla kosztów i efektów