

# Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w adjuwantowym leczeniu raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

#### Autorzy

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

#### Dane kontaktowe

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

#### Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>7</b>
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory .....	7
1.3 Populacja .....	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	7
1.5 Perspektywa .....	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka .....	8
1.8 Ustalenie ceny progowej .....	9
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>10</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	10
2.2 Opis modelu .....	10
2.2.1 Ocena wyników końcowych.....	11
2.2.2 Długość cyklu .....	11
2.2.3 Horyzont czasowy.....	11
2.2.4 Dyskontowanie .....	11
2.3 Parametry wejściowe modelu .....	12
2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów .....	12
2.3.2 Efekty zdrowotne (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia).....	12
2.3.3 Częstość występowania oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych .....	26
2.4 Użyteczności .....	28
2.4.1 Użyteczności według stanów zdrowia .....	28
2.4.2 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.....	28
2.5 Koszty .....	29
2.5.1 Koszty terapii adjuwantowej.....	29
2.5.2 Koszty kolejnych linii terapii.....	29
2.5.3 Koszt podania leków w ramach programu.....	31
2.5.4 Koszt diagnostyki i monitorowania .....	32
2.5.5 Długość trwania terapii i dawkowanie .....	32
2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	34
2.5.7 Koszt opieki paliatywnej.....	37
2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego .....	37
2.7 Zakres analizy wrażliwości .....	44

2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	44
2.7.2	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	44
2.7.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	44
2.8	Walidacja modelu .....	45
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>47</b>
3.1	Analiza podstawowa .....	47
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	48
3.3	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	50
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	53
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>59</b>
7.1	Metodyka przeglądu.....	59
7.2	Wyniki przeglądu .....	61
<b>8</b>	<b>Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności .....</b>	<b>63</b>
8.1	Metodyka przeglądu.....	63
8.2	Wyniki przeglądu .....	64
<b>9</b>	<b>Aneks 3. Dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2021 r. ....</b>	<b>65</b>
<b>10</b>	<b>Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....</b>	<b>70</b>
	Spis rysunków.....	71
	Spis tabel .....	73
	Bibliografia .....	75

## Wykaz skrótów i akronimów

NED	bez cech nowotworu (ang. <i>no evidence of disease</i> )
APD	analiza problemu decyzyjnego
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
CEA	analizę kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
DF	wolny od choroby (ang. <i>disease free</i> )
DM	odległe przerzuty (ang. <i>distant metastases</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
LY	lata życia (ang. <i>life years</i> )
LR	regionalny nawrót (ang. <i>locoregional recurrence</i> )
LYG	lata życia (ang. <i>life-years gained</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
MSE	błąd standardowy średniej (MSE, ang. <i>mean standard error</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
PSM	model podzielonego przeżycia (ang. <i>partitioned survival model</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i> )
UCZ	urzędowa cena zbytu

# Streszczenie

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym raka nerki u dorosłych pacjentów po nefrektomii z rakiem nerkowoko-mórkowym z komponentą jasnokomórkową. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające raka nerki (ICD-10; C 64)”. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do objęcia całkowitą odpłatnością w ramach programu lekowego.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Jako komparator wybrano placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Dobór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

## Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że pembrolizumab wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której miarą efektu były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), oraz kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*).

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont dożywności, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 41,1 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu).

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame.

[Redacted text block]

## Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Podsumowanie i wnioski

W analizie wykazano, że leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest ██████████ od placebo w połączeniu ze standardową opieką, ██████████

Obecnie, populacja pacjentów objęta wnioskiem nie otrzymuje terapii celowanej przeciwko nawrotowi nowotworu. U wielu pacjentów po nefrektomii, stosowanej bez terapii adjuwantowej występuje nawrót choroby. W badaniu KEYNOTE-564, 33% pacjentów w ramieniu placebo doświadczyło nawrotu choroby w ciągu 2 lat od zabiegu chirurgicznego. W dalszym horyzoncie, wśród nawet 79% pacjentów w ramieniu placebo rejestrowano zdarzenie przerwania czasu bez progresji. Wyniki te wskazują na wysoką potrzebę wprowadzenia skutecznej terapii adjuwantowej, która zmniejsza ryzyko nawrotu oraz jednocześnie zwiększa przeżycie całkowite u pacjentów, którzy są poddawani nefrektomii w raku nerki. **Wnioskowane leczenie uzupełniające pembrolizumabem jest pierwszą terapią skierowaną do pacjentów z RCC, która jest stosowana z intencją całkowitego wyleczenia.** Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL [AKL Keytruda 2022], zastosowanie pembrolizumabu przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wznowy choroby o 32% (HR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,87)) i zmniejszenia ryzyka zgonu o 46% (HR=0,54, 95% CI=(0,30; 0,96)).

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Keytruda® jest wysoce uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem nerki po nefrektomii. Należy podkreślić, że wnioskowana terapia ██████████, wobec której posiada udowodnioną skuteczność kliniczną w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, wykazaną w ramach badania head-to-head [AKL Keytruda 2022].

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów po nefrektomii z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o refundację leku w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C 64)”.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku:

- Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, Numer GTIN 05901549325126.

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda 2022]. Oceny dokonano w porównaniu do placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo).

## 1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów poddanych radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii (i/lub kompletnego usunięcia przerzutów do tkanek miękkich u chorych z M1 bez cech nowotworu) z uzyskaniem ujemnego marginesu chirurgicznego, z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjenci w stadium M1 bez cech nowotworu (NED, ang. *no evidence of disease*).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, pembrolizumab wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorem w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Uwzględniając fakt, że jakość życia u pacjentów onkologicznych jest obniżona, z uwagi na specyfikę choroby, wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*). Podejście takie zastosowano, gdyż w analizie CUA wydłużenie życia pacjentów z obniżoną jakością jest oceniane jako mniej ważne, co może stać w sprzeczności z odbiorem społecznym i preferencją równości, wg których należy przede wszystkim dbać o interes grup bardziej chorych.



## 1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2020] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta. Aby przybliżyć dożywotni horyzont, model pracował aż do momentu, w którym kohorta nadal żyjących pacjentów osiągnie wiek 100 lat. Wpływ horyzontu czasowego na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2021] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (z uwagi na dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości).

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę, iż w Polsce nie jest aktualnie refundowana inna terapia we wnioskowanym wskazaniu, nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu

[REDAKCYJNE CZARNOKĄTY]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (175 926 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2021].

[REDACTED]

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

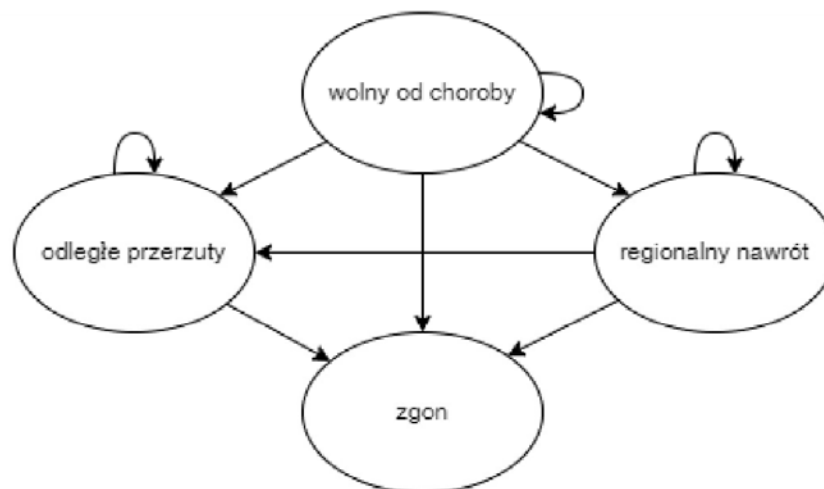
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu przygotowanego na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego i dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych, tablic trwania życia oraz dyskontowania.

Model obejmuje leczenie adjuwantowe pembrolizumabem w odniesieniu do placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo).

### 2.2 Opis modelu

Analizę oparto na modelu Markowa, który złożony jest z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: wolny od choroby; regionalny nawrót choroby; przerzuty odległe; zgon. Na Rys. 1 przedstawiono uproszczony schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia pomiędzy nimi.

Rys. 1. Schemat modelu.



Model różnicuje stany zdrowia na podstawie typu nawrotu (regionalny nawrót lub odległe przerzuty) ponieważ pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-564 było przeżycie wolne od choroby (DFS ang. *disease free survival*), które uwzględnia oba typy nawrotu choroby. W modelu przyjęto, że te dwa stany zdrowia będą miały różne implikacje na rokowania, jakość życia związaną ze stanem zdrowia, postępowanie medyczne oraz jako konsekwencja na różnice w wynikach zdrowotnych i kosztach związanych z chorobą.

Stany zdrowia i możliwe przejścia pomiędzy nimi były tak zdefiniowane, aby krzywe przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby mogły być wygenerowane za pomocą modelu Markowa. Umożliwiło to walidację modelu względem krzywych Kaplana-Maiera z badania oraz innych źródeł.

## 2.2.1 Ocena wyników końcowych

W modelowanym horyzoncie czasowym oczekiwane koszty oraz skuteczność terapii była szacowana osobno dla każdego ramienia terapii adjuwantowej. Koszty były raportowane łącznie oraz rozbite pomiędzy komponenty kosztowe. Wśród kosztów uwzględniono koszty kupna i podania leków, koszty zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*), koszty postępowania terapeutycznego oraz opieki paliatywnej. W ocenie skuteczności uwzględniono lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *quality adjusted life years*), które raportowano zagregowane oraz w rozbiściu na poszczególne stany zdrowia. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) pembrolizumabu w odniesieniu do placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) były szacowane odpowiednio jako stosunek kosztów inkrementalnych do uzyskanej jednostki zdrowia oraz jako stosunek kosztów inkrementalnych oraz uzyskanego QALY.

## 2.2.2 Długość cyklu

Na podstawie przeprowadzonego celowanego przeglądu literatury oceniono, że główne analizy ekonomiczne dla innych terapii adjuwantowych w leczeniu nowotworów wykorzystywały cykle o długości od tygodnia do roku. W niniejszym modelu wykorzystano tygodniowe cykle, aby precyzyjnie oszacować koszty nabycia leku.

Zastosowano dodatkowo korektę połowy cyklu w szacowaniu kosztów i efektów zdrowotnych dla dokładniejszej precyzji oszacowań. Korekty połowy cyklu wyjątkowo nie zastosowano dla użyteczności i kosztów ponoszonych na początku modelu, włączając koszty kupna i podania leków (koszty cykliczne rozpoczynające się od cyklu 0), jak również koszty ponoszone na działania niepożądane i ich ubytek użyteczności (nakładane jednorazowo w cyklu 0).

## 2.2.3 Horyzont czasowy

Analiza kosztów efektywności została przeprowadzona wykorzystując horyzont dożywności, aby kompleksowo uchwycić różnice w kosztach i wynikach zdrowotnych pomiędzy pembrolizumabem a ramieniem komparatora. Większość agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) zwraca uwagę, że horyzont czasowy powinien być na tyle długi, aby odzwierciedlić w pełni różnice w kosztach i efektach zdrowotnych rozważanych terapii. Aby osiągnąć dożywności horyzont czasowy analiza podstawowa została przeprowadzona aż do momentu, w którym kohorta pacjentów modelu osiągnęła wiek 100 lat. Wiek początkowy pacjentów uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie średniej wieku populacji europejskiej w badaniu KEYNOTE-564.

Wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki analizy był testowany w ramach analizy wrażliwości.

## 2.2.4 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy jest dłuższy niż rok, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu,  $T=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) efektu  $e_T$  poniesionego w momencie  $T$  przy stopie dyskontowania  $r$  (np.  $r=3,5\%$ ) przyjęto:

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

Analogiczny wzór zastosowano do kosztów.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej wykorzystano 3,5% stopę dyskontowania dla efektów oraz 5% dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy (T=1), w pierwszym roku analizy efekty i koszty nie były dyskontowane.

Dodatkowe wartości dyskontowania były testowane w ramach analizy wrażliwości.

## 2.3 Parametry wejściowe modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-564 [KEYNOTE-564]. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie interwencyjne pembrolizumabu (MK-3475) versus placebo w adjuwantowej terapii dorosłych pacjentów po zabiegu nefrektomii z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednio wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub chorych w stadium M1 bez objawów choroby.

### 2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Wiek oraz rozkład płci populacji wejściowej oparto na charakterystyce europejskich pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-564. Średnia i odchylenie standardowe wagi ciała pacjentów zostały również przyjęte na podstawie danych dla europejskich pacjentów z badanie KEYNOTE-564 i wykorzystane w celu kalkulacji odpowiedniej dawki leków. Charakterystyka populacji została przedstawiona w Tab. 3. Niniejsze parametry wpływają na przebieg leczenia w modelu w sposób opisany w rozdziale 2.3.2.

Tab. 3. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek, lata (SD)	58,9	KEYNOTE-564
Odsetek kobiet, %	26,7%	
Masa ciała, kg (SD)	84,9 (20,1)	

SD – odchylenie standardowe.

### 2.3.2 Efekty zdrowotne (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia)

Parametryzację efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o analizę podstawową z badania KEYNOTE-564, przegląd systematyczny literatury oraz metaanalizę danych porównujących skuteczność terapii pierwszej linii przeciwko zaawansowanemu lub przerzutowemu rakowi nerki (RCC, ang. *renal cell carcinoma*), retrospektywne badanie obserwacyjne z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz celowany przegląd literatury w celu zidentyfikowania istotnych efektów zdrowotnych, których nie udało się sparametryzować wykorzystując dane

z badania. W kolejnych rozdziałach przedstawiono konkretne metody szacowania poszczególnych przejść w modelu.

### **2.3.2.1 Przejścia ze stanu wolny od choroby do stanów: regionalny nawrót, odległe przerzuty oraz zgon**

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu otwierającego model – wolny od choroby były oszacowane na podstawie analizy przeżycia przeprowadzonej w oparciu o indywidualne dane pacjenta z badania KEYNOTE-564 wykorzystując parametryczne modelowanie wielostanowe opisane w opracowaniach Williams 2017a i Williams 2017b. Modele parametryczne były wykorzystane do oszacowania przyczynowo-swoistego ryzyka dla każdego z przejść między stanami zdrowia (tj. wolny od choroby -> nawrót regionalny; wolny od choroby -> odległe przerzuty oraz wolny od choroby -> zgon) w ciągu określonego czasu, dla każdego z ramion badania (pembrolizumab lub placebo).

#### **2.3.2.1.1 Szacowanie ryzyk zależnych od przyczyny dla każdego z poszczególnych przejść ze stanu wolny od choroby**

W analizie podstawowej przyczynowo-swoiste ryzyka dla każdego z przejść w ramionach pembrolizumabu i placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) były oszacowane w oparciu o parametryczne modele, które były osobno dostosowywane do danych dla obu ramion z badania KEYNOTE-564. Aby dopasować modele parametryczne dla każdego z tych trzech przejść wykorzystano standardowe modele analizy przeżycia z uwzględnieniem jednej modyfikacji (odróżniając poszczególne przejścia): szacując czas do konkretnego wydarzenia kończącego czas przebyty w stanie „wolny od choroby” traktowano pozostałe zdarzenia (inne niż oceniane) jako dane cenzurowane. Przykładowo, aby zamodelować przejście pomiędzy stanem zdrowia „wolny od choroby” oraz „odległe przerzuty” pacjenci, którzy doświadczają regionalnego nawrotu lub którzy umierają przed doświadczeniem modelowanego zdarzenia są traktowani jako przypadki utracone z obserwacji, zatem dane te są cenzurowane w momencie wydarzenia. Po naniesieniu powyższych reguł na specyficzne dla pacjenta dane czasu pojawienia się poszczególnych zdarzeń, wyznaczono krzywą parametryczną wykorzystując pakiet *flexsurvreg* analizy przeżycia w oprogramowaniu R.

Poniższe trzy różne podejścia modelowania parametrycznego zostały przetestowane w celu zbadania niepewności oszacowań prawdopodobieństw przejść ze stanu „wolny od choroby”.

**Podejście 1.** Testowano dopasowanie rozkładu do danych. W tym podejściu prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych osobno dla każdego ramienia badania KEYNOTE-564. Wzięto pod uwagę sześć różnych rozkładów prawdopodobieństwa przy dopasowaniu krzywej prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanem „wolny od choroby” i „odległe przerzuty” oraz między stanem „wolny od choroby” i „regionalny nawrót”: funkcję wykładniczą, rozkład Weibull’a, rozkład Gompertz’a, log-logistyczny, log-normalny oraz uogólniony rozkład gamma. Przez małą liczbę bezpośrednich przejść do stanu „zgon” w badaniu KEYNOTE-564, wykorzystano rozkład wykładniczy do parametryzacji przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „zgon” w każdym z ramion.

Podejście 2. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze stałym w czasie efektem klinicznym. W tym podejściu dla prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami dopasowano modele proporcjonalnego hazardu (tj. wykładniczy, rozkład Weibull'a lub Gompertz'a), które uwzględniały stałe współczynniki ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla pembrolizumabu vs placebo z badania KEYNOTE-564. Ze względu na niską liczbę przejść ze stanu „wolny od choroby” do „zgon”, w tym przypadku wykorzystano wykładniczy model ze stałym w czasie efektem klinicznym.

Podejście 3. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze zmiennym w czasie efektem klinicznym (przed i po roku). W tym podejściu dla prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami dopasowano model proporcjonalnego ryzyka, który uwzględniał zmienny współczynnik ryzyka dla pembrolizumabu vs placebo. Model uwzględniał możliwość różnicy w efekcie klinicznym leczenia pomiędzy pierwszym rokiem a kolejnymi latami terapii. Takie założenia przyjęto na podstawie protokołu, wg którego terapia może trwać maksymalnie do 1 roku. Tak jak w poprzednim podejściu, dla przejścia „wolny od choroby” -> „zgon” wykorzystano model wykładniczy z założeniem stałego efektu terapii ze względu na małą liczbę zdarzeń.

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu „wolny od choroby” dla każdego z ramion terapii szacowano uwzględniając wszystkie trzy przyczynowo-specyficzne funkcje ryzyka. Przewidywana krzywa przeżycia wolnego od choroby jest zatem zależna od trzech przyczynowo-specyficznych funkcji ryzyka. W związku z tym, aby wybrać najlepiej dopasowane funkcje parametryczne, rozważono wszystkie kombinacje funkcji parametrycznych dla przejść „wolny od choroby” -> „regionalny nawrót” oraz „wolny od choroby” -> „odległe przerzuty”.

### 2.3.2.1.2 Szacowanie prawdopodobieństw przejść na podstawie przyczynowo-specyficznych ryzyk

Prawdopodobieństwa dla każdego przejścia ze stanu „wolny od choroby” w każdym z tygodniowych cykli były szacowane w modelu jako funkcja przyczynowo-specyficznych ryzyk wszystkich trzech możliwości przerwania DFS. Przeprowadzono poniższe kalkulacje:

1. Dla każdej z przyczyn  $k$  (tj. nawrotu regionalnego, odległych przerzutów czy zgonu), oszacowano średnie przyczynowo-specyficzne ryzyko przerwania DFS w ciągu pojedynczego cyklu  $t$ :

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t - 1) \quad 2$$

Przy czym  $H_k(\cdot)$  jest przyczynowo-specyficznym skumulowanym ryzykiem przyczyny  $k$  (na podstawie funkcji parametrycznej przyjętej do modelowania przyczyny  $k$ ).

2. Średnie ryzyko jakiegokolwiek przerwania DFS w ciągu cyklu między tygodniem  $(t-1)$  a  $t$  oznaczone  $\bar{h}_{DFS}(t)$  było oszacowane jako suma średnich przyczynowo-specyficznych ryzyk dla każdej z przyczyny w ciągu cyklu. Na podstawie ryzyka szacowano prawdopodobieństwo wykorzystując poniższe równanie:

$$1 - e^{-\bar{h}_{DFS}(t)} \quad 3$$

3. W każdym z cykli względny udział każdej z przyczyn  $k$  w całkowitym ryzyku przerwania DFS szacowano jako:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{DFS}(t)} \quad 4$$

co reprezentuje prawdopodobieństwo przerwania DFS z wyszczególnionego powodu  $k$ , zakładając że przerwanie DFS wystąpiło w danym cyklu. Względny udział danej przyczyny  $k$  następnie pomnożono przez prawdopodobieństwo DFS w ciągu cyklu, aby otrzymać prawdopodobieństwo przyczyny  $k$ .

4. Prawdopodobieństwo przerwania DFS z wyszczególnionej przyczyny szacowano zatem według wzoru:

$$p_k = \frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{DFS}(t)} \times p_{DFS} \quad 5$$

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” -> „zgon” w każdym cyklu przyjęto równe maksymalnemu prawdopodobieństwu na podstawie modelowania parametrycznego oraz śmiertelności w populacji ogólnej dla danego wieku i płci kohorty pacjentów w danym cyklu. Prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na podstawie Tablic trwania życia GUS 2021.

### 2.3.2.1.3 Wybór podstawowych funkcji parametrycznych

Aby wybrać wersję podstawową funkcji parametrycznej, rozważono wszystkie możliwe jej kombinacje dla przejść „wolny od choroby” -> „regionalny nawrót”, „wolny od choroby” -> „odległe przerzuty” oraz „wolny od choroby” -> „zgon”. Zgodnie z rekomendacjami NICE w obu ramionach terapii wykorzystano tę samą funkcję parametryczną dla parametryzacji prawdopodobieństw przejść. Przyjęto takie założenie, aby wykluczyć możliwość otrzymania zupełnie innych form ekstrapolacji krzywych DFS w obu ramionach.

Podstawowe funkcje parametryczne przyjęto na podstawie poniższych kryteriów:

- Wzrokowa ocena dopasowania względem zaobserwowanego DFS. Prognozy generowane przez różne kombinacje funkcji parametrycznych były dodatkowo zweryfikowane wizualnie względem danych z badania.
- Dopasowanie na podstawie błędu kwadratowego średniej względem obserwowanego DFS. Błąd kwadratowy średniej wykorzystano do oceny dopasowania prognozowanej krzywej DFS względem krzywej Kaplana-Meiera dla danych z czasu trwania badania.
- Walidacja zewnętrzna/wiarygodność kliniczna długoterminowych ekstrapolacji. Ze względu na niewiarygodność kliniczną, funkcje parametryczne, w których występowało przecięcie krzywych (wyższy DFS w ramieniu postępowania standardowego niż w ramieniu pembrolizumabu) wykluczono z dalszych rozważań. Etap ten był dodatkowo skonsultowany, a wnioski potwierdzone z ekspertami klinicznymi oraz dostępnymi danymi z badania KEYNOTE-564. Krzywe Kaplana-Meiera dla DFS rozdzieliły się na początku na korzyść pembrolizumabu i w momencie odcięcia danych nadal pozostawały rozdzielone bez tendencji schodzenia się końców krzywych.



Ekstrapolacja DFS oraz OS dla postępowania standardowego na dłuższy czas były zewnętrznie zwalidowane względem krzywych Kaplana-Meiera ramion placebo przeprowadzonych wcześniej badań inhibitorów kinazy tyrozynowej w terapii adjuwantowej RCC.

Poniżej w tabeli przedstawiono podsumowanie wyboru podstawowego modelu parametrycznego.

**Tab. 4. Podsumowanie wyboru podstawowego modelu parametrycznego.**

Opis kryterium uwzględnionego w każdym kroku	Liczba rozkładów, które spełniały kryteria
<p><b>Wszystkie możliwe do wykorzystania funkcje parametryczne.</b> Uwzględniono tu wszystkie 54 możliwe opcje, włączając 36 modeli zdefiniowanych w podejściu 1., 9 modeli zdefiniowanych w podejściu 2. oraz 9 modeli zdefiniowanych w podejściu 3.</p>	54
<p><b>Wstępna selekcja na podstawie klinicznej wiarygodności.</b> Wykluczono 2 modele, w których obserwowano przecięcie krzywej DFS w długim horyzoncie.</p>	52
<p><b>Wzrokowa ocena dopasowania względem zaobserwowanych danych DFS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrokowa ocena modelowanego vs. obserwowanego rozkładu przejść ze stanu „wolny od choroby” silnie faworyzowała rozkłady Gompertz’a lub uogólniony rozkład gamma dla przejścia „wolny od choroby” -&gt; „odległe przerzuty”.</li> <li>• Krzywe logarytmicznego skumulowanego ryzyka wskazują na minimalne odchylenia od analogicznych krzywych poza 12. tygodniem. Ta obserwacja wspierała uwzględnienie modeli proporcjonalnego ryzyka.</li> </ul>	16
<p><b>Statystyczne dopasowanie oparte o ocenę błędu standardowego średniej (MSE, ang. <i>mean standard error</i>) względem zaobserwowanego DFS.</b></p> <p>Statystyka MSE potwierdziła wnioski z wzrokowej oceny – 16 poprzednio włączonych dalej modeli również na tym etapie zostało włączonych.</p>	16
<p><b>Zewnętrzna walidacja DFS oraz OS względem praktyki klinicznej.</b></p> <p>Wykluczono 10 możliwych rozkładów, w których prognoza 5-cio letniego DFS wykroczyła poza wiarygodny zakres <math>51\% \pm 2,5</math> p.p. bazując na trzech niezależnych badaniach terapii adjuwantowej, w których raportowano -51% DFS dla placebo po 5-ciu latach obserwacji.</p>	6

Opis kryterium uwzględnionego w każdym kroku	Liczba rozkładów, które spełniały kryteria
Z pozostałych 6 rozkładów, wybrany zwracał najlepiej dopasowane wyniki DFS do obserwowanych w badaniu w różnych punktach czasowych Zewnętrzna walidacja OS względem praktyki klinicznej również popierała wybrany scenariusz.	1
<b>Kliniczna wiarygodność korzyści długoterminowych w zakresie DFS oraz OS dla pembrolizumabu.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewidzianą korzyść z przyjmowania pembrolizumabu względem placebo porównano do wyników terapii adjuwantowej sunitynibem w badaniu S-TRAC oraz zwalidowano na podstawie opinii eksperta.</li> <li>• Przewidziana zależność pomiędzy DFS oraz OS została również zwalidowana względem danych z rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>	1

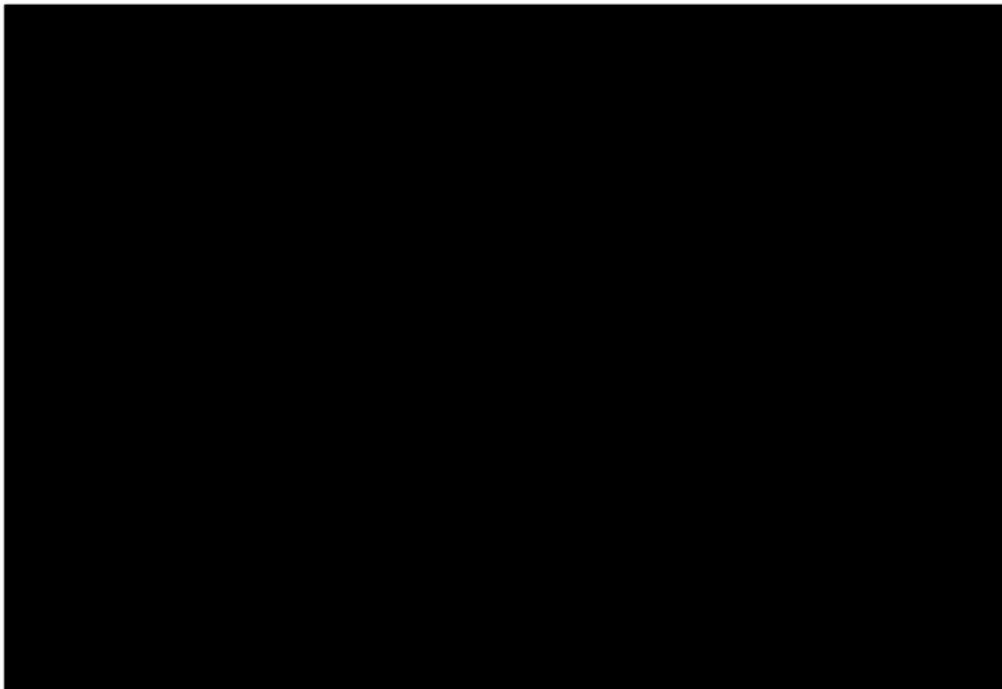
#### 2.3.2.1.4 Wybrane krzywe parametryczne

Wybrano podejście 3., w którym zaprojektowano dwa analogiczne modele parametryczne dla pembrolizumabu oraz placebo przy zmiennym w czasie efekcie klinicznym. Wybrano model Gompertz'a dla parametryzacji przejść ze stanu „wolny od choroby” (DF, ang. *disease free*) do stanów „odległe przerzuty” (DM, ang. *distant metastases*) oraz do stanu „regionalny nawrót” (LR, ang. *locoregional recurrence*). Model krzywej wykładniczej był wykorzystany do parametryzacji przejścia do stanu „zgon”.

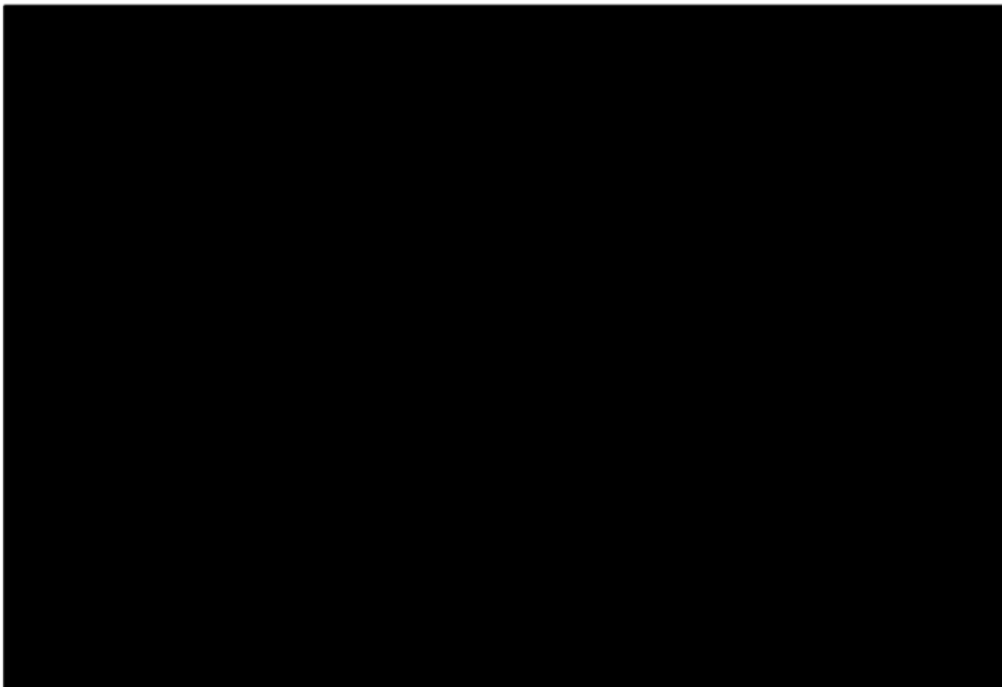
Poniżej na wykresach przedstawiono modelowane oraz obserwowane w badaniu KEYNOTE-564 rozkłady prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia (por. Rys. 2, Rys. 3, Rys. 4, Rys. 5, Rys. 6, Rys. 7).

Przedstawiono również wykorzystaną w analizie modelowaną krzywą przeżycia wolnego od choroby wraz z danymi z badania KEYNOTE-564, na których oparto modelowanie (por. Rys. 8). Ekstrapolacja krzywej przeżycia wolnego od choroby została przedstawiona na Rys. 9. Modelowana krzywa przeżycia całkowitego wraz z ekstrapolacją oraz zestawieniem danych obserwowanych w badaniu KEYNOTE-564 została przedstawiona na Rys. 10.

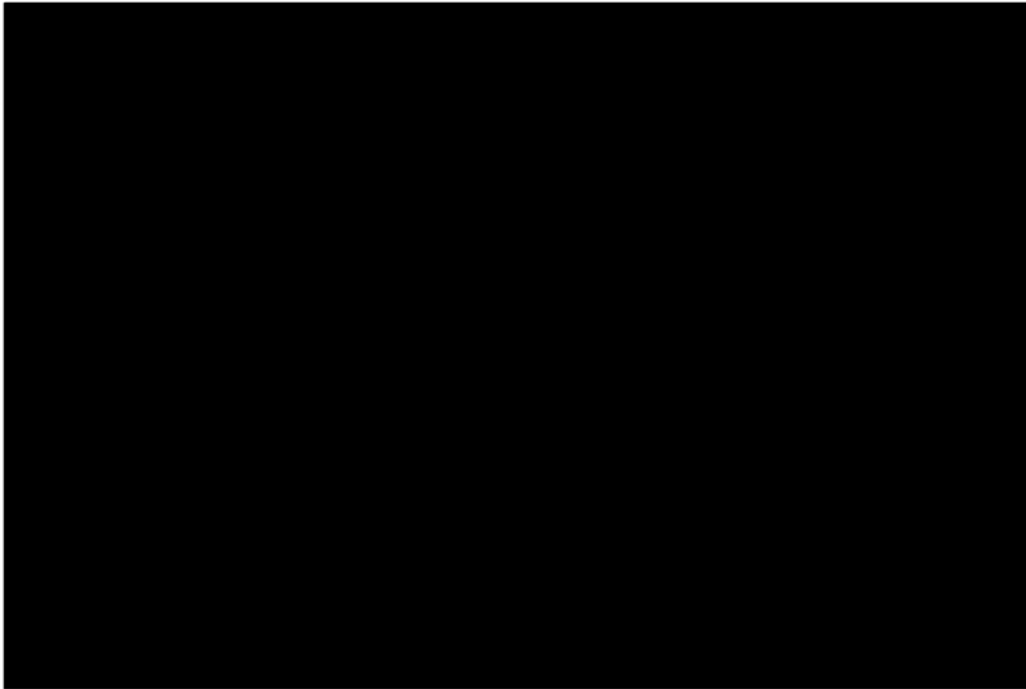
Rys. 2. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „regionalny nawrót” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



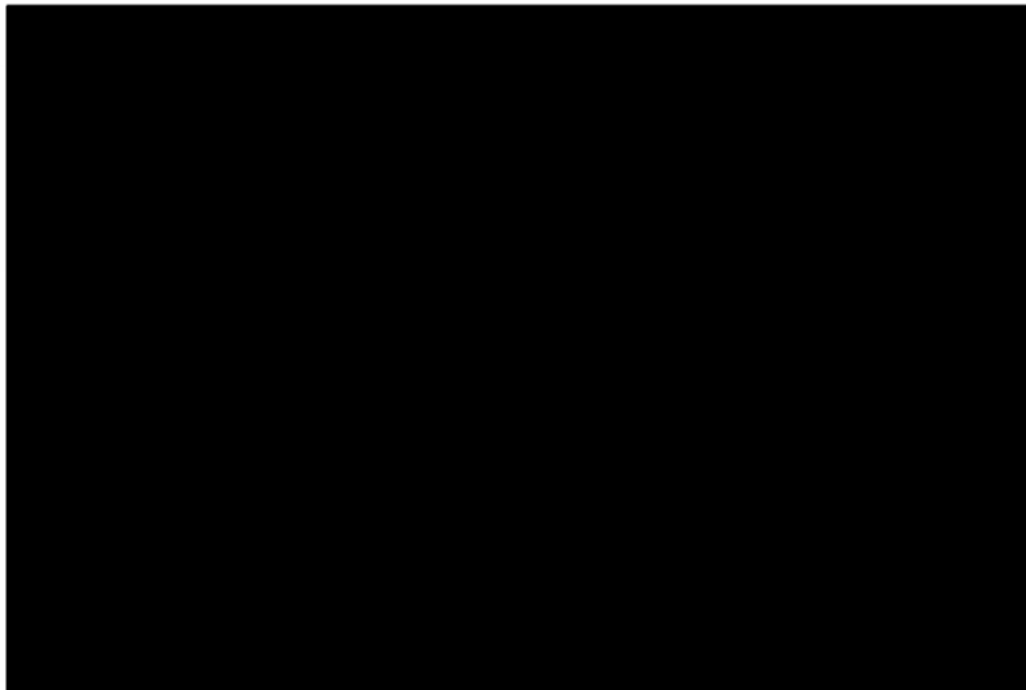
Rys. 3. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „regionalny nawrót” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



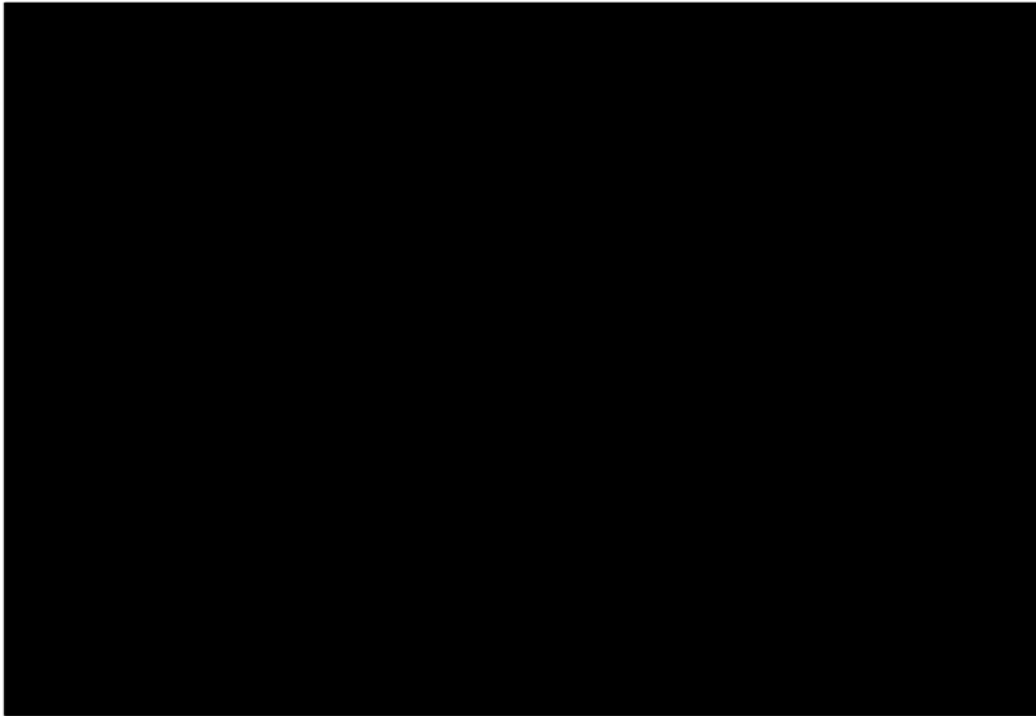
Rys. 4. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „odległe przerzuty” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



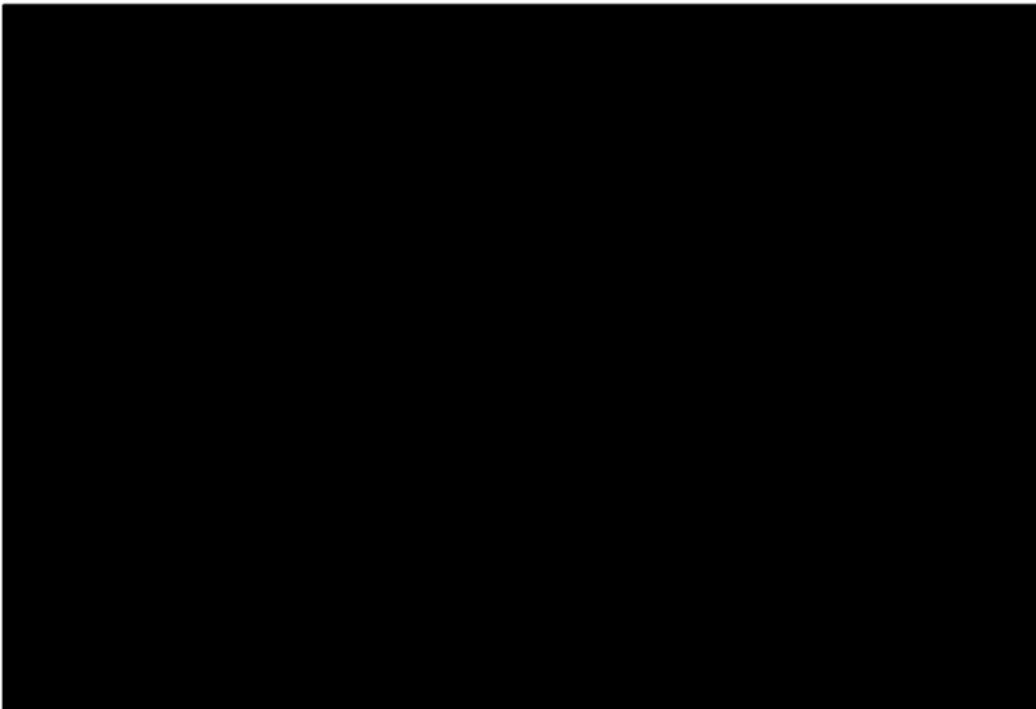
Rys. 5. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „odległe przerzuty” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



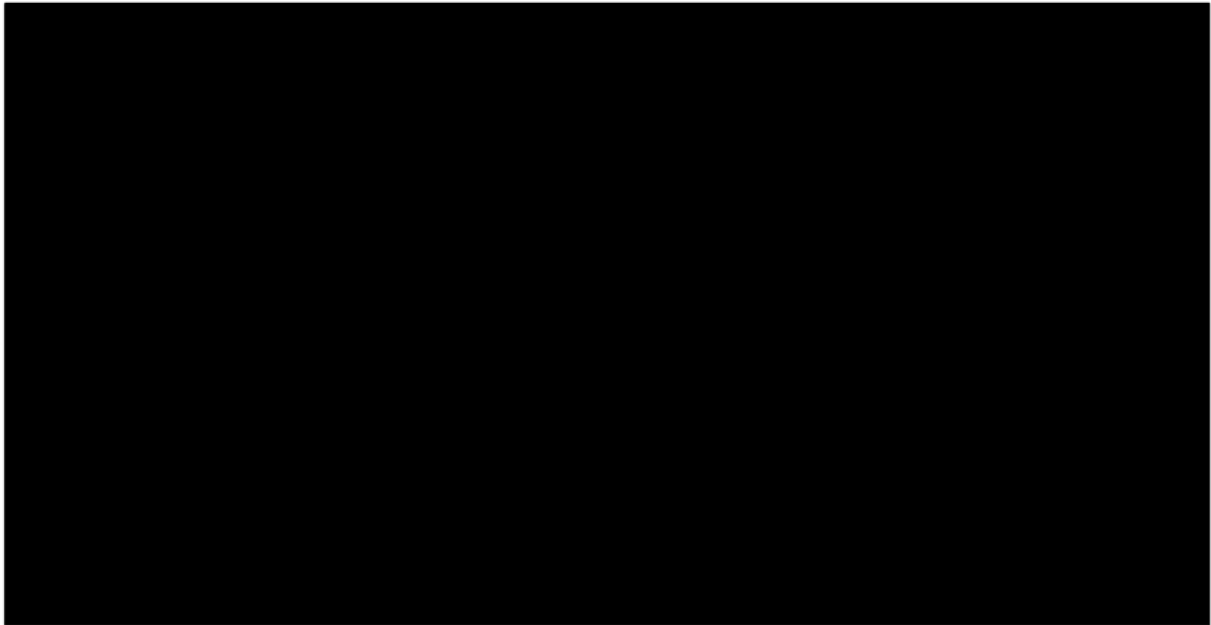
Rys. 6. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „zgon” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



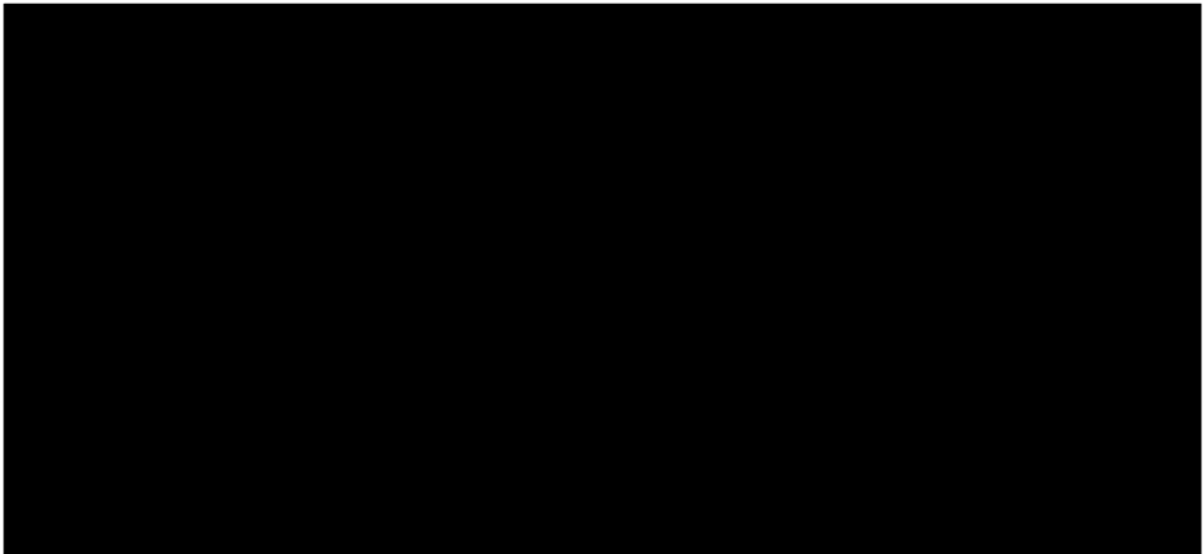
Rys. 7. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „zgon” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza.



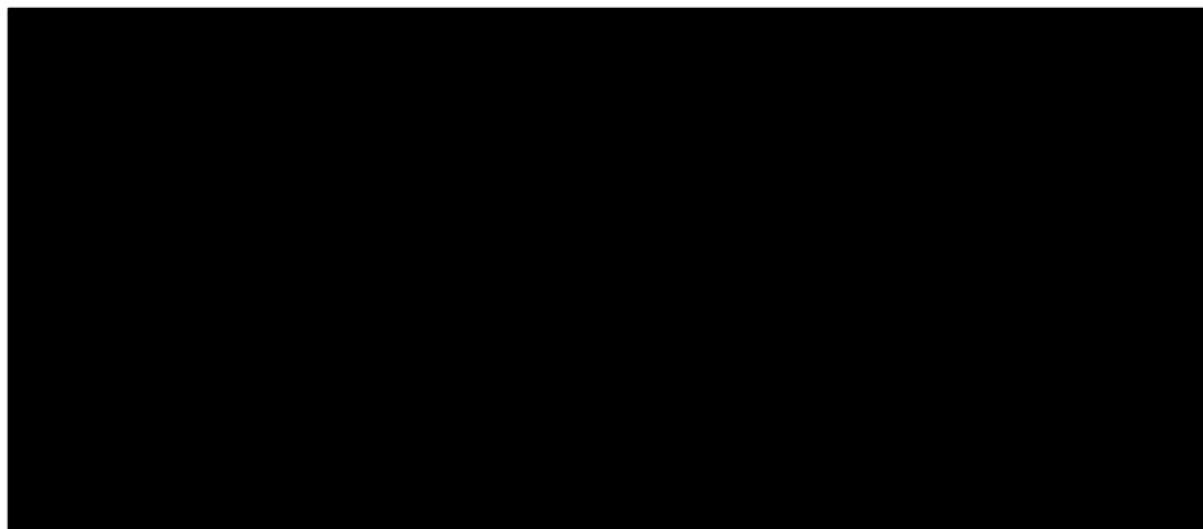
Rys. 8. Wewnętrzna walidacja modelowanego DFS względem zaobserwowanych danych w badaniu KEYNOTE-564.



Rys. 9. Przeżycie wolne od choroby – scenariusz podstawowy w modelowanym horyzoncie czasowym.



Rys. 10. Przeżycie całkowite – scenariusz podstawowy w modelowanym horyzoncie czasowym.



Przeżycie całkowite nie było bezpośrednio modelowane w niniejszej analizie. Prognozowane OS przedstawione powyżej jest łącznym wynikiem wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu. Mimo że dane z etapu po nawrocie z badania KEYNOTE-564 nie były wykorzystane do kalkulacji prawdopodobieństw, powyższy wykres pokazuje pokrycie krzywych zaobserwowanego OS w badaniu KEYNOTE-564 oraz prognozowanego OS w obydwu ramionach modelu.

### **2.3.2.2 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu „regionalny nawrót” do stanów „odległe przerzuty” oraz „zgon”**

W badaniu KEYNOTE-564 obserwacja pacjenta była kończona w momencie gdy pierwszym zdarzeniem, jakiego doświadczał był regionalny nawrót, przez co dane dla czasu do zdarzeń „odległe przerzuty” oraz „zgon” w tym stanie nie były dostępne w badaniu. Dla przejścia „regionalny nawrót” -> „odległe przerzuty” przyjęto zatem dane z badania SEER-Medicare do dopasowania modelu wykładniczego dla tego przejścia. Modele wykładnicze są powszechnie wykorzystywane w modelach Markowa do modelowania prawdopodobieństw przejść ze stanów pośrednich, ponieważ współczynnik ryzyka nie zależy od czasu wejścia do tego stanu.

Pacjenci spełniający poniższe kryteria byli uwzględniani we wspomnianej analizie:

- Diagnoza RCC z komponentem jasnokomórkowym w rejestrze SEER pomiędzy rokiem 2007 a 2015;
- $\geq 66$  lat w momencie diagnozy RCC;
- Ryzyko umiarkowanie wysokie lub wysokie przy RCC bez przerzutów wg klasyfikacji TNM (ang. *Tumor Nodules Metastases*) oraz skali Fuhrman;
- Po radykalnej lub częściowej nefrektomii po pierwotnym rozpoznaniu RCC;
- Bez innych nowotworów rozpoznanych przed decyzją o nefrektomii;
- Brak rozpoznania wtórnego nowotworu złośliwego przed lub w ciągu 30 dni od nefrektomii.

Łącznie 2437 pacjentów spełniało powyższe kryteria, z których 74 pacjentów doświadczyło regionalnego nawrotu. Wśród tych 74 pacjentów, 32 pacjentów ciągle, rozpoczynając od nefrektomii a kończąc na regionalnym nawrocie, spełniało kryteria włączenia, a więc zostało włączonych w szacowanie prawdopodobieństwa przejść ze stanu zdrowia „regionalny nawrót”. Regionalny nawrót rozpoznano przez konieczność dodatkowej nefrektomii po 90-cio dniowym okresie wolnym od leczenia interwencyjnego oraz/lub rozpoznanie wtórnej choroby nerek, miedniczki nerkowej lub węzłów chłonnych wewnątrzbrzusznych co najmniej 30 dni po wcześniejszej nefrektomii. Odległe przerzuty były identyfikowane przez diagnozę nowotworu złośliwego przynajmniej 30 dni po wcześniejszej nefrektomii lub przez rozpoczęcie terapii (zatwierdzonej przez Agencję Żywności i Leków, FDA) przerzutowego RCC po okresie 90-cio dniowej przerwy od terapii interwencyjnej.

Aby uniknąć błędu „czasu nieśmiertelności” (*immortal time bias*) nie nałożono minimalnego czasu obserwacji po wykryciu pierwszego nawrotu regionalnego. Do modelowania przyczynowo-swoistego ryzyka przejścia między stanami „regionalny nawrót” -> „odległe przerzuty” cenzurowano pacjentów, którzy wcześniej umarli, ich obserwacja się urywa lub brakuje danych. Ze względu na małą próbę pacjentów kohorty badania SEER-Medicare, przyczynowo-swoiste ryzyko przejścia ze stanu „regionalny nawrót” do stanu „zgon” przyjęto równe ryzyku tego przejścia w ramieniu postępowania standardowego na podstawie badania KEYNOTE-564. W każdym cyklu przyjęto ryzyko przejścia równe maksymalnej wartości z modelowania parametrycznego oraz śmiertelności w populacji ogólnej.

Wykorzystane w modelu prawdopodobieństwa przejść ze stanu regionalny nawrót przedstawiono w Tab. 5.

**Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejść ze stanu regionalny nawrót.**

Terapia adjuwantowa	LR -> DM		LR -> zgon			
	Współczynnik kładniczy (SE)	wy-	Źródło	Współczynnik kładniczy (SE)	wy-	Źródło
Pembrolizumabu	██████████		SEER-Medicare	██████████		KEYNOTE-564, GUS 2021
placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo)	██████████		SEER-Medicare	██████████		KEYNOTE-564, GUS 2021

DM - odległe przerzuty; LR - regionalny nawrót; SE - błąd standardowy



### 2.3.2.3 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „odległe przerzuty” do stanu „zgon”

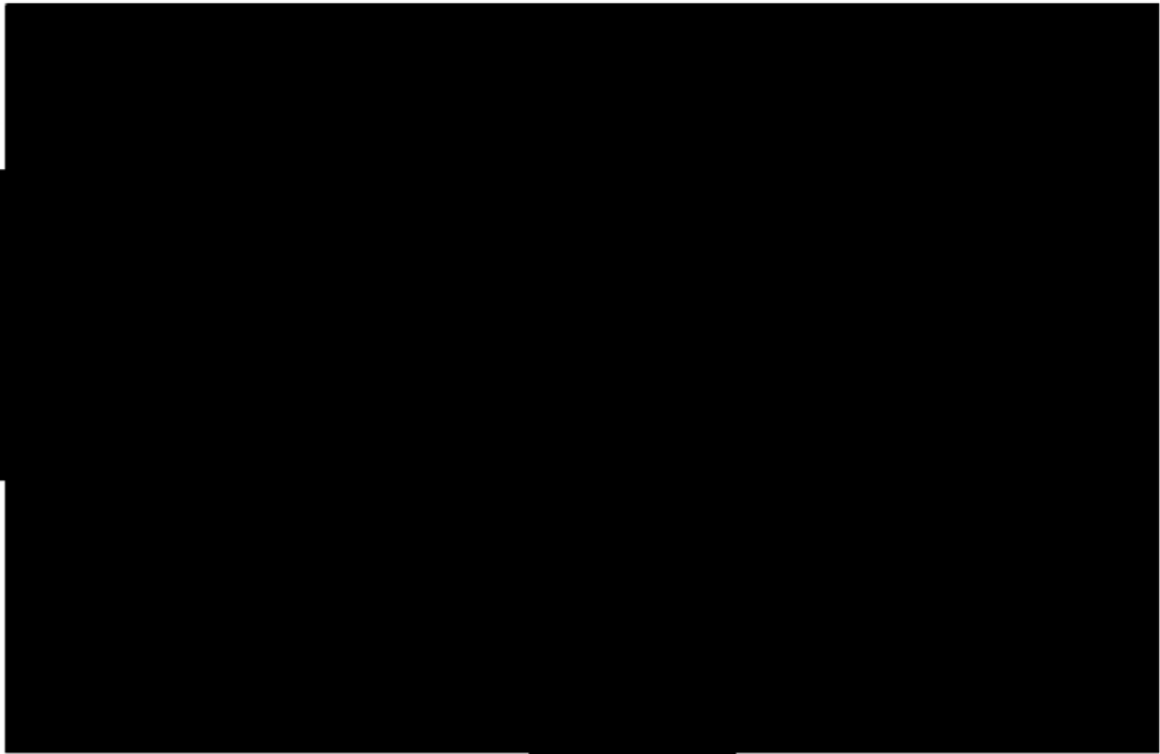
W terapii adjuwantowej założono, że prawdopodobieństwo przejścia ze stanu odległe przerzuty do stanu zgon zależy od strategii terapii pierwszorzędowych przeciwko zaawansowanemu RCC otrzymywanych w danym ramieniu. W terapii pierwszego rzutu stosowano poniższe opcje: kabozantynib, niwolumab z ipilimumabem, sunitynib, pazopanib.

W modelu uwzględniono dodatkowo koszty II linii leczenia, jednak przyjęto, że śmiertelność pacjentów doświadczających odległych przerzutów zależała jedynie od typu I linii leczenia.

Dla każdej z terapii zaawansowanego RCC wyznaczono krzywe wykładnicze dla OS oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) wykorzystując poniższe podejście:

- Dla sunitynibu w zaawansowanym RCC współczynniki przerwania OS oraz PFS były szacowane na podstawie badania KEYNOTE-426 (randomizowanego badania III fazy, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumabem i aksytynibem w odniesieniu do monoterapii sunitynibem w terapii I-rzędu RCC). Poniżej przedstawiono wykres krzywej Kaplana-Meiera oraz krzywej wykładniczej, którą wykorzystano do modelowania danych, aby zaprezentować dopasowanie danych.
- Wykorzystanie krzywych wykładniczych do modelowania OS oraz DFS jest również zgodne z założeniem przyjętym w analizie klinicznej opartej na danych KEYNOTE-426.

Rys. 11. Krzywa wykładnicza dla OS zestawiona z krzywą Kaplana-Meiera dla sunitynibu z badania KEYNOTE-426.



Rys. 12. Krzywa wykładnicza dla PFS zestawiona z krzywą Kaplana-Meiera dla sunitynibu z badania KEYNOTE-426.



- W przypadku innych zaawansowanych schematów leczenia współczynnik ryzyka dla OS oraz PFS vs sunitynib uzyskano z metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) badań przeprowadzonych w zaawansowanym RCC. Dla każdego z komparatorów w modelu przyjęto stałe w czasie HR, oszacowane w ramach NMA [Riaz 2021].
- Opcjonalnie, grupa pacjentów w modelu może pozostawać bez leczenia pierwszorzędowego w RCC. PFS oraz OS dla tych pacjentów wykorzystując analizę danych z bazy SEER-Medicare. Ta podgrupa pacjentów, która doświadczała odległych przerzutów uwzględniała pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia pierwszorzędowego w leczeniu przerzutów z różnych powodów.

**Tab. 6. Modele wykładnicze OS oraz PFS dla sunitynibu w leczeniu zaawansowanego RCC.**

	Model wykładniczy OS, wartość (SE)	Model wykładniczy PFS, wartość (SE)	Źródło
Sunitynib	██████████	██████████	KEYNOTE-426
Brak leczenia następującego	██████████	██████████	Analizy bazy SEER-Medicare

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie bez progresji; SE – błąd standardowy;

Ryzyko zgonu pacjentów w stanie „odległe przerzuty” w każdym ramieniu terapii adjuwantowej zależało od udziałów rynkowych poszczególnych terapii pierwszorzędowych oraz oczekiwanego przeżycia w poszczególnych schematach leczenia RCC. Ryzyko zgonu w każdym z ramion terapii szacowano jako suma iloczynów OS oraz udziałów rynkowych poszczególnych terapii pierwszorzędowych. Oszacowany OS następnie zamieniano na tygodniowy współczynnik ryzyka (HR). Analogicznie szacowano PFS. Następnie szacowano współczynnik średniego PFS do OS dla każdego z ramion, który był wykorzystywany do kalkulacji użyteczności oraz koszty.

Udziały w rynku pierwszoliniowych terapii przedstawiono w rozdz. 2.5.2.2.

### 2.3.3 Częstość występowania oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych

W zdarzeniach niepożądanych w modelu ekonomicznym uwzględniono czas, ryzyko poszczególnych zdarzeń oraz ich stopień ciężkości. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas trwania terapii adjuwantowej. Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas trwania terapii w leczeniu przerzutów nie były uwzględnione ze względu na ich niewielkie znaczenie w inkremencie kosztów-skuteczności. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które pojawiły się u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu lub placebo w badaniu KEYNOTE-564. Uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia ponieważ założono, że to głównie te zdarzenia będą miały wpływ na zużycie zasobów oraz jakość życia.

Wykorzystane ryzyka uwzględnionych zdarzeń niepożądanych zarówno dla ramienia pembrolizumabu jak i placebo pochodzą z badania KEYNOTE-564 w populacji wszystkich pacjentów według rzeczywistej terapii (populacja *all-patients-as-treated*).

Średnie długości trwania poszczególnych uwzględnionych zdarzeń niepożądanych zostały oparte na wynikach z badania KEYNOTE-564. Zostały one wykorzystane w modelu do oszacowania wpływu zdarzeń na dekrement użyteczności.

**Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych i średnie długości ich trwania.**

Typ zdarzenia niepożądanego	Ryzyko AE - pembrolizumab	Ryzyko AE - placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo)	Średnie długość trwania AE (tygodnie)
Ból brzucha	0,4%	0,2%	■
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	2,3%	0,2%	■
Ból stawów	0,4%	0,4%	■
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1,6%	0,2%	■
Astenia	0,2%	0,2%	■
Ból pleców	0,2%	0,2%	■
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0,2%	0,0%	■
Zaparcie	0,0%	0,2%	■
Zmniejszony apetyt	0,2%	0,0%	■
Biegunka	1,8%	0,2%	■
Zawroty głowy	0,2%	0,0%	■
Suchość w ustach	0,2%	0,0%	■
Duszność	0,2%	0,0%	■
Zmęczenie	1,0%	0,0%	■
Hiperglikemia	1,4%	0,6%	■
Nadciśnienie	2,9%	2,6%	■
Nadczynność tarczycy	0,2%	0,0%	■
Niedoczynność tarczycy	0,2%	0,0%	■
Choroba grypopodobna	0,2%	0,2%	■
bóle mięśniowe	0,2%	0,0%	■
Mdłości	0,4%	0,0%	■
Ból kończyn	0,4%	0,0%	■
świąd	0,2%	0,0%	■
gorączka	0,2%	0,0%	■

## 2.4 Użyteczności

Struktura modelu wymagała oszacowania użyteczności rozważanych stanów zdrowia. Tę parametryzację wykonano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniach KEYNOTE-564, KEYNOTE-426, a także inne źródła literaturowe.

### 2.4.1 Użyteczności według stanów zdrowia

Różne użyteczności przypisano dla każdego stanu zdrowia występującego w niniejszym modelu. Dodatkowo rozrózniono użyteczności dla odległych przerzutów przed progresją oraz po progresji. Przyjęto jednakową użyteczność dla odległych przerzutów, niezależnie od terapii drugiego rzędu, ponieważ brak jest dostępnych danych nt. użyteczności dla tych terapii. Do parametryzacji użyteczności wykorzystano jakość życia zbadaną przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu KEYNOTE-564 oraz KEYNOTE-426. Wykorzystane użyteczności przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Użyteczności podstawowych stanów zdrowia.

Stany zdrowia	Użyteczność, wartość (SE)	war-	Źródło
Wolny od choroby	██████████		KEYNOTE-564
Regionalny nawrót	██████████		KEYNOTE-564
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████		KEYNOTE-426
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████		KEYNOTE-426

### 2.4.2 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Utrata użyteczności ze względu na zdarzenia niepożądane była nałożona w modelu jako jednorazowy dekrement QALY w pierwszym cyklu modelu. Dekreментy związane z AE były oszacowane jako funkcja zależnego od leczenia ryzyka zdarzeń, średniej długości trwania zdarzenia na podstawie badania KEYNOTE-564 oraz oszacowanych dekrementów użyteczności na podstawie jakości życia badanej kwestionariuszem EQ-5D-5L w badaniu KEYNOTE-564.

W scenariuszu podstawowym dekreментy dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ otrzymano na podstawie modelu regresji liniowej wykorzystanego do parametryzacji stanu wolny od choroby z uwzględnieniem współczynnika regresji związanego z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądany stopnia 3+. Wykorzystany współczynnik zaprezentowano w Tab. 9.

**Tab. 9. Współczynnik regresji reprezentujący dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3+**

Status AE podczas wizyty	Współczynnik (SE)	wartość p
W trakcie zdarzenia niepożądanego stopnia 3+	██████████	██████
Bez zdarzenia niepożądanego stopnia 3+	██████████	

AE – zdarzenie niepożądane; SE – błąd standardowy średniej;

## 2.5 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z rakiem nerki z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi oraz koszty leczenia paliatywnego.

### 2.5.1 Koszty terapii adjuwantowej

W kosztach terapii adjuwantowej uwzględniono takie składowe, jak koszt substancji i koszt podania.

#### 2.5.1.1 Koszty leków w terapii adjuwantowej

W modelu uwzględniono pembrolizumab, jako jedyną opcję terapii adjuwantowej. Obecnie nie jest ona dostępna w leczeniu pacjentów z rakiem nerki. Koszt leku przyjęto według rozdz. 1.7. Dawkowanie leku przyjęto za Programem Lekowym i jednocześnie za ChPL dla pembrolizumabu. Lek jest stosowany we wlewie dożylnym w dawce 200 mg co trzy tygodnie lub 400 mg co sześć tygodni. Konserwatywnie w analizie przyjęto częstsze stosowanie leku.

### 2.5.2 Koszty kolejnych linii terapii

#### 2.5.2.1 Koszty leków w I linii terapii

Oprócz kosztów wnioskowanej terapii pembrolizumabem, w modelu uwzględniono również koszty leków stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia RCC. W terapii po nawrocie choroby stosowane są następujące substancje czynne:

- aksytynib,
- kabozantynib,
- terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem,
- monoterapia niwolumabem,
- sunitynib,
- pazopanib.

Koszty pojedynczych opakowań uwzględnionych leków ██████████ ustalono na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[Redacted content]

Tab. 10. Koszty za miligram substancji uwzględnionych w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Poziom odpłatności	[Redacted]	[Redacted]
aktytynib	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
ipilimumab	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
kabozantynib	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
niwolumab	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
pazopanib	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
pembrolizumab	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]
sunitynib	bezpłatny	[Redacted]	[Redacted]

### 2.5.2.2 Udziały poszczególnych terapii w leczeniu I i kolejnych linii

Udziały poszczególnych terapii w leczeniu I i kolejnych linii uzyskano w wyniku przeprowadzonej ankiety eksperckiej, w której spytano eksperta m. in. o stosowanie poszczególnych terapii w I i kolejnych liniach leczenia po nawrocie choroby. Uzyskane wartości zastosowano w niniejszej analizie.

[Redacted content]

[Redacted] Wykorzystaną strukturę w I linii terapii stosowanej bez wcześniejszej terapii adjuwantowej przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) – dane ankietowe.

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii
kabozantynib	[Redacted]
niwolumab + ipilimumab	[Redacted]
sunitynib	[Redacted]
pazopanib	[Redacted]

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii
temsylolimus	■
sorafenib	■
inne	■
brak terapii	■

W przypadku zastosowania uprzednio terapii adjuwantowej, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Całą strukturę przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po terapii adjuwantowej – dane ankietowe.**

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii
kabozantynib	■
niwolumab + ipilimumab	■
sunitynib	■
pazopanib	■
temsylolimus	■
sorafenib	■
inne	■
brak terapii	■

Struktura terapii w II i kolejnych liniach została przedstawiona w Tab. 13.

**Tab. 13. Struktura leków stosowanych w II i kolejnych liniach w zależności od poprzedzającej terapii I rzutu.**

Terapia w II linii	Terapia w I linii			
	kabozantynib	niwolumab + ipilimumab	sunitynib	pazopanib
aksytynib	■	■	■	■
kabozantynib		■	■	■
ewerolimus				
niwolumab	■		■	■
pazopanib				
sorafenib				
inne				
brak terapii	■	■	■	■
SUMA	■	■	■	■

### 2.5.3 Koszt podania leków w ramach programu

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni rozważanymi w analizie terapiami w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej i stosują je w warunkach domowych. Raz na miesiąc następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem



programu”. Ponadto w przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leków (pembrolizumab oraz niwolumab) odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego”. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ].

**Tab. 14. Koszty podania leków.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,00	108,16
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,00	486,72

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

## 2.5.4 Koszt diagnostyki i monitorowania

Zapis badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” jest taki sam dla wszystkich uwzględnionych w nim leków. Z tego względu koszty badań diagnostycznych wykonywanych w ramach porównywanych terapii pominięto w niniejszej analizie, jako nieróżnicujące te terapie.

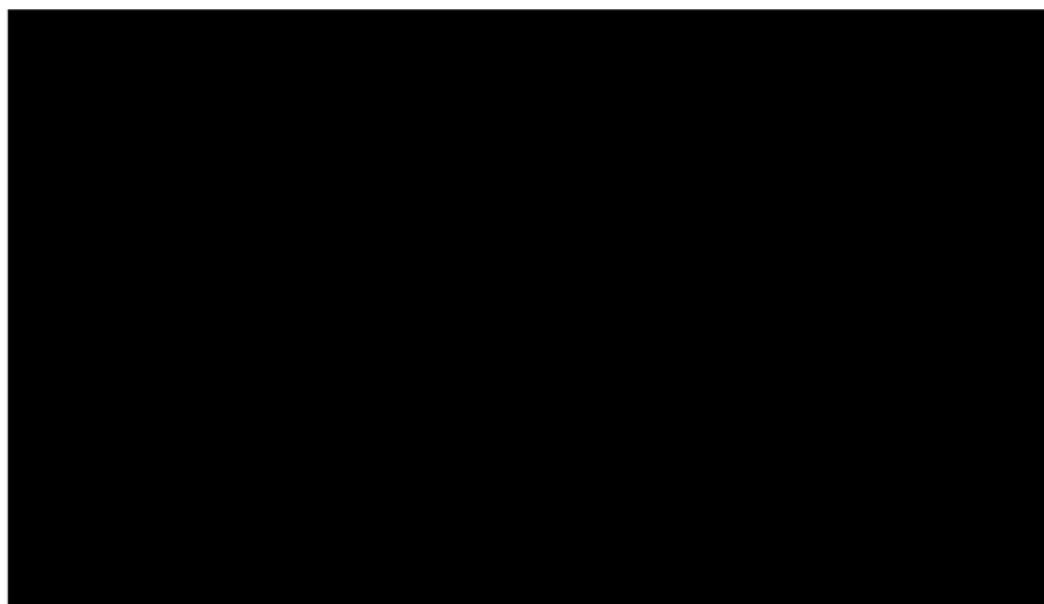
## 2.5.5 Długość trwania terapii i dawkowanie

Liczbę pacjentów pozostających na terapii adjuwantowej szacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla czasu na terapii (ToT, ang. *time on treatment*) aż do końca pierwszego roku, zgodnie z badaniem KEYNOTE-564. Założono, że pacjenci na terapii adjuwantowej przyjmują maksymalnie 17 dawek (w przybliżeniu przez 1 rok). Dzięki temu założeniu, niepotrzebna była ekstrapolacja danych z badania, ponieważ horyzont obejmował ostatnią dawkę ostatniego pacjenta.

Krzywą czasu na terapii z badania KEYNOTE-564 przedstawiono na Rys. 13. Jak widać na wykresie, niewielka liczba pacjentów w ramieniu pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-564 pozostawała na terapii po 1 roku, ponieważ wg protokołu umożliwiano pacjentom dokończyć terapię 17 dawek, jeżeli była taka konieczność spowodowana wcześniejszymi opóźnieniami w leczeniu.

Długości leczenia w I linii terapii były modelowane z wykorzystaniem ekstrapolacji krzywej niepowodzenia przeżycia wolnego od progresji (*PFS failure*), aby przybliżyć odsetki pacjentów, którzy kończą dotychczasową terapię.

**Rys. 13 Czas na leczeniu adjuwantowym pembrolizumabem.**



Aby oszacować średnie długości na terapii w kolejnych liniach leczenia, zebrano mediany ToT z odpowiednich badań klinicznych przeprowadzonych w II linii leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym RCC (Motzer 2013, Motzer 2018, Motzer 2015a, Motzer 2015b, Hutson 2014). W przypadku braku badań klinicznych dla II linii leczenia, wykorzystano medianę ToT z badania I linii dla interferonu  $\alpha 2B$  (Rini 2008) oraz badania łącznego dla I i II linii leczenia pazopanibem (Sternberg 2013). Średni ToT dla każdej z terapii był szacowany, jako funkcja mediany ToT, zakładając stałe ryzyko.

Na podstawie oszacowanych odsetków przerywania terapii oraz maksymalnego czasu trwania poszczególnych terapii, przy pomocy modelu, szacowano średni całkowity koszt każdej z terapii w I i kolejnych liniach. Następnie kalkulowano średnie koszty terapii I i kolejnych rzutów dla każdego z ramion modelu, uwzględniając strukturę stosowania poszczególnych leków w kolejnych liniach. Szacując średnie koszty terapii I i kolejnych linii uwzględniono, że istnieje grupa pacjentów, którzy wchodząc do stanu „odległe przerzuty” nie otrzymywali żadnej terapii II rzutu ze względu na zgon, lub szybką progresję po otrzymaniu terapii I rzutu.

W Tab. 15 przedstawiono informacje o założonym dawkowaniu leków uwzględnionych w I i kolejnych liniach terapii po nawrocie. Wszystkie te leki są refundowane w ramach obecnie istniejącego programu lekowego leczenia RCC. Przyjęte założenia dotyczące schematów dawkowania poszczególnych leków zaczerpnięto z programu lekowego B.10 , pt. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” [Program lekowy B.10] oraz z Charakterystyk Produktów Leczniczym analizowanych preparatów [ChPL Afinitor, ChPL Cabometyx, ChPL Torisel, ChPL Opdivo, ChPL Inlyta, ChPL Sutent, ChPL Votrient].

**Tab. 15. Sposób dawkowania podanych substancji.**

Substancja czynna	Dawkowanie
kabozantynib	200 mg co 3 tyg.

Substancja czynna	Dawkowanie
niwolumab + ipilimumab	Ipilimumab 1 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, 4 dawki niwolumab 3 mg/kg mc co 3 tygodnie, 4 dawki razem z ipilimumabem następnie niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie
monoterapia niwolumabem	240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie
sunitynib	50 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy
pazopanib	800 mg raz na dobę
temsylolimus	25 mg raz w tygodniu
sorafenib	2x 400 mg na dobę

### 2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych

- Ból brzucha
- Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
- Ból stawów
- Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
- Astenia
- Ból pleców
- Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
- Zaparcie
- Zmniejszony apetyt
- Biegunka
- Zawroty głowy
- Suchość w ustach
- Duszność
- Zmęczenie
- Hiperglikemia
- Nadciśnienie
- Nadczynność tarczycy
- Niedoczynność tarczycy
- Choroba grypopodobna

- bóle mięśniowe
- Mdłości
- Ból kończyn
- świąd
- gorączka

### 2.5.6.1 Koszty związane z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy

W przypadku leczenia nadczynności i niedoczynności tarczycy przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenia nr 41/2022/DSOZ – tekst ujednolicony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [DSOZ 2022]. Za autorami oryginalnego modelu wykorzystano koszty leczenia niechirurgicznych chorób tarczycy. Przyjęto, że całkowity koszt 2730,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 16).

**Tab. 16. Koszt leczenia nadczynności i niedoczynności tarczycy.**

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
nadczynności i niedoczynności tarczycy	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

PLN – polski złoty.

### 2.5.6.2 Koszty związane z leczeniem biegunki

Koszty związane z wystąpieniem biegunki oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, w której szacowano koszty z perspektywy NFZ [Ługowska 2012]. W związku z tym, że dane z publikacji pochodzą z 2012 roku, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2021 [GUS] (por. Tab. 31). Koszt leczenia biegunki z perspektywy NFZ przyjęto jako 3 141,43 PLN.

**Tab. 17. Koszt leczenia biegunki.**

Rodzaj zdarzenia	Ługowska 2012, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
biegunka	2 860,00	3 141,43

PLN – polski złoty.

### 2.5.6.3 Koszty związane z leczeniem hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenia jamy ustnej

W przypadku leczenia hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz zapalenia jamy ustnej przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ – tekst ujednoczony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ 2021]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 75,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 18).

Tab. 18. Koszt leczenia hiperglikemii.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
hiperglikemia	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

PLN – polski złoty.

### 2.5.6.4 Koszty związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej oraz stężenia kreatyniny we krwi

Jako koszt związany z wystąpieniem zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ – tekst ujednoczony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [DSOZ 2021]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 44,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 19. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i kreatyniny we krwi.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

PLN – polski złoty.

### 2.5.6.5 Koszt choroby grypopodobnej

Przyjęto, że choroba grypopodobna jest leczona w sposób zbliżony do grypy. Założono, że w leczeniu choroby grypopodobnej pacjent odbędzie jedną wizytę z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Stawka wizyty u lekarza POZ jest jednak stała, rozliczana ryczałtowo. W analizie przyjęto, że wynosi 0 PLN. Pacjenci chorzy będą głównie stosować leki łagodzące objawy grypy (przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, leki zmniejszające obrzęk błon śluzowych nosa i gardła oraz leki o działaniu przeciwkaszlowym. Wszystkie te preparaty są stosowane bez recepty i nie stanowią kosztu z perspektywy NFZ. W analizie przyjęto zatem, że koszt leczenia choroby grypopodobnej jest równy 0 PLN.

### 2.5.6.6 Koszt pozostałych działań niepożądanych

W analizie przyjęto, że zdarzenia niepożądane, takie jak zmniejszony apetyt oraz zmęczenie, nie generują dodatkowych kosztów. Ponadto, przyjęto, że pozostałe zdarzenia niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i również nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

### 2.5.7 Koszt opieki paliatywnej

Do parametryzacji kosztów ponoszonych na opiekę paliatywną pacjentów z rakiem nerki wykorzystano publikację Grądalski 2017. Wykorzystano koszt NFZ ponoszony na jeden dzień opieki nad pacjentem w hospicjum (mediana = 210 PLN). Koszt ten wymnożono przez liczbę dni opieki nad pacjentem z rakiem nerki (12 dni wg publikacji) oraz zaktualizowano o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2021 [GUS]. Łączny koszt opieki paliatywnej nad jednym pacjentem przyjęto równy 2882,73 PLN. Koszty te zostały uwzględnione jednorazowo w momencie zgonu pacjenta. Koszty opieki paliatywnej uwzględniono jedynie u pacjentów, którzy przechodzą ze stanu odległe przeżuty do stanu zgon ponieważ przyjęto założenie, że zgony, które pojawiają się bezpośrednio w stanach wolny od choroby lub miejscowy nawrót są związane z przyczynami innymi niż RCC.

## 2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariantach podstawowym (por. Tab. 20 i Tab. 21).

Tab. 20. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności Analiza kosztów-efektywności
Model ekonomiczny	parametryczne modelowanie wielostanowe 4 stany zdrowia długość cyklu: 1 tydzień

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny + pacjent
Horyzont czasowy	dożywni
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty
Korekta połowy cyklu	uwzględniono
Próg opłacalności	175 926 PLN/QALY


































PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; [REDACTED]

**Tab. 21. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.**

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
<b>Parametry populacyjne (rozdz. 2.3.1)</b>			
Wiek, lata (SD)	58,9	KEYNOTE-564	
Odsetek kobiet, %	26,7%	KEYNOTE-564	
Masa ciała, kg (SD)	84,9 (20,1)	KEYNOTE-564	
<b>Efektywność interwencji (rozdz. 2.3.2)</b>			
Krzywe przejść pomiędzy stanami	PEM (DF ->LR)	krzywa ekstrapolowana funkcją Gompertz'a	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) (DF ->LR)	krzywa ekstrapolowana funkcją Gompertz'a	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	PEM (DF ->DM)	krzywa ekstrapolowana funkcją Gompertz'a	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	praktyka kliniczna (DF ->DM)	krzywa ekstrapolowana funkcją Gompertz'a	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	PEM (DF ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	praktyka kliniczna (DF ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	PEM (LR ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564
	praktyka kliniczna (LR ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	PEM (DM ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426, SEER-Medicare lub NMA

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	praktyka kliniczna (DM ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426, SEER-Medicare lub NMA
	PEM (LR ->DM)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania SEER-Medicare
	praktyka kliniczna (LR ->DM)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą	ekstrapolacja danych z badania SEER-Medicare
Krzywe OS	PEM	łączy wynik wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu	krzywe prawdopodobieństw przejść
	praktyka kliniczna	łączy wynik wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu	krzywe prawdopodobieństw przejść
długość trwania terapii	pembrolizumab	krzywa badania z KEYNOTE-564	KEYNOTE-564
	terapia I rzędu	ekstrapolacja krzywej PFS	KEYNOTE-564
	terapia kolejnych linii	mediany ToT z II linii leczenia	Motzer 2013 Motzer 2018 Motzer 2015a Motzer 2015b Hutson 2014
<b>Bezpieczeństwo interwencji, występowanie zdarzeń niepożądanych/długość trwania, dni (rozdz. 2.3.3)</b>			
PEM	Ból brzucha	0,4% /	KEYNOTE-564
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	2,3% /	KEYNOTE-564
	Ból stawów	0,4% /	KEYNOTE-564
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	1,6% /	KEYNOTE-564
	Astenia	0,2% /	KEYNOTE-564
	Ból pleców	0,2% /	KEYNOTE-564
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0,2% /	KEYNOTE-564
	Zaparcie	0,0% /	KEYNOTE-564
	Zmniejszony apetyt	0,2% /	KEYNOTE-564
	Biegunka	1,8% /	KEYNOTE-564
	Zawroty głowy	0,2% /	KEYNOTE-564
	Suchość w ustach	0,2% /	KEYNOTE-564
	Duszność	0,2% /	KEYNOTE-564
	Zmęczenie	1,0% /	KEYNOTE-564
Hiperglikemia	1,4% /	KEYNOTE-564	



Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo)	Nadciśnienie	2,9% / 	KEYNOTE-564
	Nadczynność tarczycy	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Niedoczynność tarczycy	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Choroba grypopodobna	0,2% / 	KEYNOTE-564
	bóle mięśniowe	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Mdłości	0,4% / 	KEYNOTE-564
	Ból kończyn	0,4% / 	KEYNOTE-564
	świąd	0,2% / 	KEYNOTE-564
	gorączka	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Ból brzucha	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Ból stawów	0,4% / 	KEYNOTE-564
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Astenia	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Ból pleców	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Zaparcie	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Zmniejszony apetyt	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Biegunka	0,2% / 	KEYNOTE-564
	Zawroty głowy	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Suchość w ustach	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Duszność	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Zmęczenie	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Hiperglikemia	0,6% / 	KEYNOTE-564
	Nadciśnienie	2,6% / 	KEYNOTE-564
	Nadczynność tarczycy	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Niedoczynność tarczycy	0,0% / 	KEYNOTE-564
	Choroba grypopodobna	0,2% / 	KEYNOTE-564
bóle mięśniowe	0,0% / 	KEYNOTE-564	
Mdłości	0,0% / 	KEYNOTE-564	
Ból kończyn	0,0% / 	KEYNOTE-564	
świąd	0,0% / 	KEYNOTE-564	
gorączka	0,0% / 	KEYNOTE-564	
<b>Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozd. 2.5.1)</b>			
Dawka leku, mg	kabozantynib	200 mg co 3 tyg.	ChPL Cabometyx
	niwolumab + ipilimumab	ipilimumab 1 mg/kg mc. podawana dożylnie w	ChPL Opdivo ChPL Yervoy

Parametr		Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych	
		ciągu 90 minut co 3 tygodnie, 4 dawki niwolumab 3 mg/kg mc co 3 tygodnie, 4 dawki razem z ipilimumabem następnie niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie			
	monoterapia niwolumabem	240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie		ChPL Opdivo	
	sunitynib	50 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy		ChPL Sutent	
	pazopanib	800 mg raz na dobę		ChPL Votrient	
	temsylolimus	25 mg raz w tygodniu		ChPL Torisel	
	sorafenib	2x 400 mg na dobę		ChPL Nexavar	
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie I linii (wśród pacjentów stosujących terapię PEM adjuwantowo)	kabozantynib	■		dane ankietowe	
	niwolumab + ipilimumab	■		dane ankietowe	
	sunitynib	■		dane ankietowe	
	pazopanib	■		dane ankietowe	
	temsylolimus	■		dane ankietowe	
	sorafenib	■		dane ankietowe	
	inne	■		dane ankietowe	
	brak terapii	■		dane ankietowe	
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie I linii (wśród pacjentów po standardowej praktyce klinicznej oraz nawrocie)	kabozantynib	■		dane ankietowe	
	niwolumab + ipilimumab	■		dane ankietowe	
	sunitynib	■		dane ankietowe	
	pazopanib	■		dane ankietowe	
	temsylolimus	■		dane ankietowe	
	sorafenib	■		dane ankietowe	
	inne	■		dane ankietowe	
	brak terapii	■		dane ankietowe	
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	terapia w I linii: kabozantynib	aksytynib	■		dane ankietowe
		kabozantynib			dane ankietowe
		niwolumab	■		dane ankietowe
		brak terapii	■		dane ankietowe
	terapia w I linii: niwolumab + ipilimumab	aksytynib	■		dane ankietowe
		kabozantynib	■		dane ankietowe
		niwolumab	■		dane ankietowe
		brak terapii	■		dane ankietowe

Parametr		Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	terapia w I linii: sunitynib	aksytynib	■	dane ankietowe
		kabozantynib	■	dane ankietowe
		niwolumab	■	dane ankietowe
		brak terapii	■	dane ankietowe
	terapia w I linii: pazopanib	aksytynib	■	dane ankietowe
		kabozantynib	■	dane ankietowe
		niwolumab	■	dane ankietowe
		brak terapii	■	dane ankietowe
<b>Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 2.4)</b>				
Użyteczności według stanów zdrowia, wartość (błąd standardowy)	Wolny od choroby		■	KEYNOTE-564
	Regionalny nawrót		■	KEYNOTE-564
	Odległe przerzuty (przed progresją)		■	KEYNOTE-426
	Odległe przerzuty (po progresji)		■	KEYNOTE-426
Współczynniki regresji wykorzystane do szacowania dekrementów użyteczności	Wiek (lata)		■	Ara 2010
	Wiek <sup>2</sup>		■	Ara 2010
	Mężczyźni		■	Ara 2010
	Wyraz wolny regresji		■	Ara 2010
Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	W trakcie zdarzenia niepożądanego stopnia 3+		■	KEYNOTE-564
	Bez zdarzenia niepożądanego stopnia 3+		■	KEYNOTE-564
<b>Parametry dotyczące kosztów (rozdz. 2.5)</b>				
Cena hurtowa brutto za opakowanie PEM, PLN		■	■	Obwieszczenie MZ
		■	■	Zamawiający
■	aksytynib		61,41/34,61	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021
	ipilimumab		286,08/185,25	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021
	kabozantynib		30,21/10,68	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	niwolumab	67,08/36,34	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021
	pazopanib	0,39/0,33	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021
	sunitynib	4,70/4,70	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdanie NFZ 2021 i Komunikat o ref 2021
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ
	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	zarządzenie Prezesa NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	nadczynność i niedoczynność tarczycy	75,00	DSOZ 2022
	biegunka	3 141,43	Ługowska 2012
	hiperglikemia, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej	75,00	Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ
	aktywność aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej oraz stężenia kreatyniny we krwi	44,00	Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ
Koszt opieki paliatywnej		2 882,73	Grądalski 2017

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; KM – Kaplana-Meiera; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite; PEM – pembrolizumab; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PLN – polski złoty; ██████████; SD – odchylenie standardowe.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

W Scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ horyzontu uwzględnionego w analizie na ostateczny wynik. W scenariuszowej analizie wrażliwości przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

### 2.7.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W niniejszej analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w formie wykresów tornado, prezentujących parametry, które mają najwyższy wpływ na ICUR. W tej części analizy wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów oraz użyteczności w granicach 20% od wartości *podstawowej*.

Wyniki są prezentowane jako ICUR o minimalnej i maksymalnej wartości i są wykreślane na diagramie tornado. Schemat tornado przedstawia ICUR na osi X oraz testowane parametry na osi Y. Parametry o największym wpływie na ICUR zaprezentowano na górze diagramu. Uwzględniono dziesięć najbardziej wpływowych zmiennych.

### 2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obciążona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano empiryczny rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Przeprowadzono PSA w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1 000 takich symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Niepewność szacunków w zakresie prawdopodobieństwa przejść ze stanu „wolny od choroby” przedstawiono za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych (lub jednoczynnikowych normalnych dla parametrów wykładniczych), ponieważ rozkład ten najlepiej opisuje rozkład próbkowania średniej dla wielu zmiennych.

Rozkład prawdopodobieństw przejść ze stanu „regionalny nawrót” przedstawiono za pomocą rozkładu normalnego. Niepewność szacunków parametrów PFS, OS dla sunitynibu przedstawiono za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych. Przy wykorzystaniu rozkładu log-normalnego modelowano HR dla PFS i OS dla pozostałych terapii w RCC względem sunitynibu. Rozkład Gamma wykorzystano do modelowania kosztów opieki medycznej, podania leków oraz zdarzeń niepożądanych, które mogą przyjmować wartości od 0 do nieskończoności. Do modelowania użyteczności stanów zdrowia wykorzystano rozkład beta, aby odzwierciedlić ich możliwe wartości pomiędzy 0 a 1. Dla dekrementów użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, wiekiem oraz dla użyteczności związanej z płcią, wykorzystano rozkład normalny.

Gdy było to możliwe, błąd standardowy wybranego rozkładu uzyskano bezpośrednio z tego samego źródła danych, co wartość średniej. Wobec braku danych na temat zmienności wokół wejściowych danych kosztowych przyjęto, że standardowe błędy dla tych parametrów są równe 20% wartości scenariusza podstawowego.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY).

## 2.8 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację w celu upewnienia się, że obliczenia matematyczne zostały wykonane poprawnie i są zgodne ze specyfikacjami modelu. Model został również niezależnie oceniony przez zewnętrznych ekonomistów zdrowia, którzy dokonali oceny modelu z ogólnej perspektywy ekonomiki zdrowia, a także sprawdzili błędy implementacyjne.

Dodatkowo, poprawność modelu w wariacie podstawowym została oceniona poprzez porównanie modelowanych wyników skuteczności z oryginalnymi źródłami, z których zaczerpnięto dane wejściowe dotyczące skuteczności. Wykorzystany model ekonomiczny był zaprojektowany przy wykorzystaniu najnowszych danych dotyczących skuteczności zareportowanych dla badania KEYNOTE-564 (data odcięcia: 21.01.2021 r.) reprezentujących 30,1 miesiący obserwacji. W szczególności wykreślono krzywe dopasowania dla DFS terapii pembrolizumabem i placebo wraz z odpowiadającymi im, zaobserwowanymi krzywymi Kaplana-Meiera dla DFS, w celu sprawdzenia czy krzywe te pokrywają się w początkowym okresie (okresie trwania badania klinicznego). Podobne porównanie przeprowadzono pomiędzy prognozowaną i obserwowaną krzywymi prawdopodobieństw przejść ze stanu „wolny od choroby”.

Prognozy modelu zostały dodatkowo zwalidowane zewnętrznie, porównując je do zaobserwowanych danych w innych badaniach. Przykładowo dane z ramienia placebo z badań dla terapii adjuwantowych innymi inhibitorami TKI były wykorzystane, aby zwalidować dane dotyczące DFS i OS w ramieniu placebo.

Dodatkowo poproszono ekspertów klinicznych, aby skonsultować wykorzystane w modelu wyniki dotyczące skuteczności (włączając prawdopodobieństwo długich DFS oraz OS) oraz inne kluczowe w modelu założenia (np. założenia nt. terapii po nawrocie) z perspektywy klinicznej.

Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, wykorzystując następujące podejście:

- podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
- zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatora, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja potwierdziła poprawność modelu.

### 3 Wyniki

#### 3.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej PEM vs standardowa praktyka kliniczna (placebo).

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

[REDACTED]

### 3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 3.3 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

### 3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 4 Ograniczenia

Wykorzystany model niesie ze sobą pewne ograniczenia. Przede wszystkim, bezpośrednio porównujące pembrolizumab i placebo badanie KEYNOTE-564 nie zostało wykorzystane do parametryzacji przejść ze stanów „regionalny nawrót” oraz „odległe przerzuty” ze względu na: zgodne z protokołem zakończenie obserwacji pacjenta w momencie regionalnego nawrotu lub odległych przerzutów oraz dostępność jedynie pierwszych wniosków na temat przeżycia całkowitego, ze względu na niedawną datę odcięcia danych. Ze względu na wykorzystanie w powyższych przejściach mniej pewnych źródeł danych (tj. bazy danych SEER-Medicare oraz wyników badań klinicznych dla zaawansowanego RCC), w modelu założono brak dodatkowej korzyści klinicznej dla pembrolizumabu, która mogłaby wystąpić po przejściu pacjentów do powyższych stanów zdrowia. Na podstawie porównania z krzywą przeżycia z badania KEYNOTE-564, prognozowana krzywa została dobrze dopasowana do danych dla standardowej praktyki klinicznej, a nieco niedoszacowana dla pembrolizumabu.

Kolejnym ograniczeniem analizy była konieczność ekstrapolacji długoterminowego DFSu na podstawie dostępnych danych z badania KEYNOTE-564. Ze względu na tę niepewność związaną z ekstrapolacją danych dotyczących przeżycia, w analizach wrażliwości testowano inne założenia nt. dystrybucji danych, włączając scenariusz, w którym inkrement DFS jest zbliżony do obserwowanego inkrementu dla sunitynibu vs. placebo z badania S-TRAC. Dostępne dane z badania KEYNOTE-564 świadczą jednak o wyższej korzyści pembrolizumabu nad placebo niż sunitynibu nad placebo, porównując raportowane współczynniki ryzyka przerwania DFS (0,63 dla pembrolizumabu vs. placebo w badaniu KEYNOTE-564 oraz 0,76 dla sunitynibu vs. placebo w badaniu S-TAR). [REDACTED]

W badaniu KEYNOTE-564, obserwowane wyniki jakości życia były jednakowe aż do nawrotu choroby lub rozpoczęcia innej terapii nowotworowej. Ze względu na te założenia protokołu badania, zbadane w nim wyniki dla użyteczności stanów zdrowia mogą niedokładnie odzwierciedlać użyteczności dla stanu zdrowia po pojawieniu się odległych przerzutów aż do zgonu pacjenta. W związku z tym, konserwatywnie, w analizie podstawowej dla tego stanu zdrowia wykorzystano wartości z badania KEYNOTE-426. Dla tego założenia również dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

## 5 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego w terapii adjuwantowej, w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkowym. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnym w Polsce komparatorem – placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) (obecnie w Polsce brak jest terapii refundowanej w leczeniu uzupełniającym raka nerki).

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych. Analizę przeprowadzono w 41,1 letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywotniemu), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame.

Uzyskane wyniki dodatkowo potwierdzono w przeprowadzonej analizie wrażliwości, w której potwierdzono odporność wyników na założenia analizy.

## 6 Wnioski końcowe

Badanie KEYNOTE-564 wskazuje, że czas przeżycia bez nawrotu choroby jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu do pacjentów, u których stosowano placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo), co w modelu ekonomicznym przekłada się na szacowany wzrost QALY. [REDACTED]

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL [AKL Keytruda 2022], zastosowanie pembrolizumabu przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wznowy choroby o 32% (HR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,87)) i zmniejszenia ryzyka zgonu o 46% (HR=0,54, 95% CI=(0,30; 0,96)). W niniejszej analizie wykazano, że leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest [REDACTED]

Obecnie, populacja pacjentów objęta wnioskiem nie otrzymuje terapii celowanej przeciwko nawrotowi nowotworu. U wielu pacjentów po nefrektomii, stosowanej bez terapii adjuwantowej występuje nawrót choroby. W badaniu KEYNOTE-564, 33% pacjentów w ramieniu placebo doświadczyło nawrotu choroby w ciągu 2 lat od zabiegu chirurgicznego. W dalszym horyzoncie, wśród nawet 79% pacjentów w ramieniu placebo rejestrowano zdarzenie przerwania czasu bez nawrotu choroby. Wyniki te wskazują na wysoką potrzebę wprowadzenia skutecznej terapii adjuwantowej, która zmniejsza ryzyko nawrotu oraz jednocześnie zwiększa przeżycie całkowite u pacjentów, dając trwałą odpowiedź i długoletnie przeżycie.

[REDACTED] wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Keytruda® jest wysoce uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez nawrotu choroby z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa pacjentów z rakiem nerki po nefrektomii. Należy podkreślić, [REDACTED], wobec której posiada udowodnioną skuteczność kliniczną w zakresie pierwszorzędkowych punktów końcowych, wykazaną w ramach badania *head-to-head* [AKL Keytruda 2022].

## 7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

### 7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu raka nerki. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 27 i Tab. 28.

Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 16.02.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	6806
#2	lambrolizumab	6814
#3	Keytruda	6818
#4	SCH-900475	6806
#5	SCH 900475	6806
#6	MK-3475	6813
#7	MK 3475	6813
#8	MK3475	50
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	6834
#10	Renal Cell Carcinoma	58662
#11	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	36850
#12	Kidney cancer	138280
#13	kidney carcinoma	73393
#14	"Kidney Neoplasms"[Mesh]	79779
#15	Renal Cell Cancer	67912
#16	carcinoma, nephroid	58665
#17	RCC	21359
#18	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	5175504
#19	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	1213836
#20	#18 AND #19	230514
#21	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #20	237993
#22	#9 AND #21	545
#23	economic*	821898
#24	cost*	920534
#25	CEA	47741
#26	CUA	2802
#27	CMA	6383
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1519370

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#29	#22 AND #28	37

Tab. 28. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 16.02.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	2176
#2	Keytruda	139
#3	lambrolizumab	11
#4	SCH-900475	5
#5	SCH 900475	5
#6	SCH900475	14
#7	MK-3475	378
#8	MK 3475	379
#9	MK3475	22
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2184
#11	Renal Cell Carcinoma	3913
#12	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	1009
#13	Kidney cancer	6499
#14	kidney carcinoma	3285
#15	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1276
#16	Renal Cell Cancer	4330
#17	carcinoma, nephroid	0
#18	RCC	1808
#19	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adeno-carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	245212
#20	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	95485
#21	#19 AND #20	15067
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21	15284
#23	#10 AND #22	210
#24	economic*	35354
#25	cost*	90937
#26	CEA	2094
#27	CUA	216
#28	CMA	2392
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	107445
#30	#23 AND #29	22

Włączono opracowana spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),

- dotycząca pembrolizumabu,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu uzupełniającym raka nerki,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

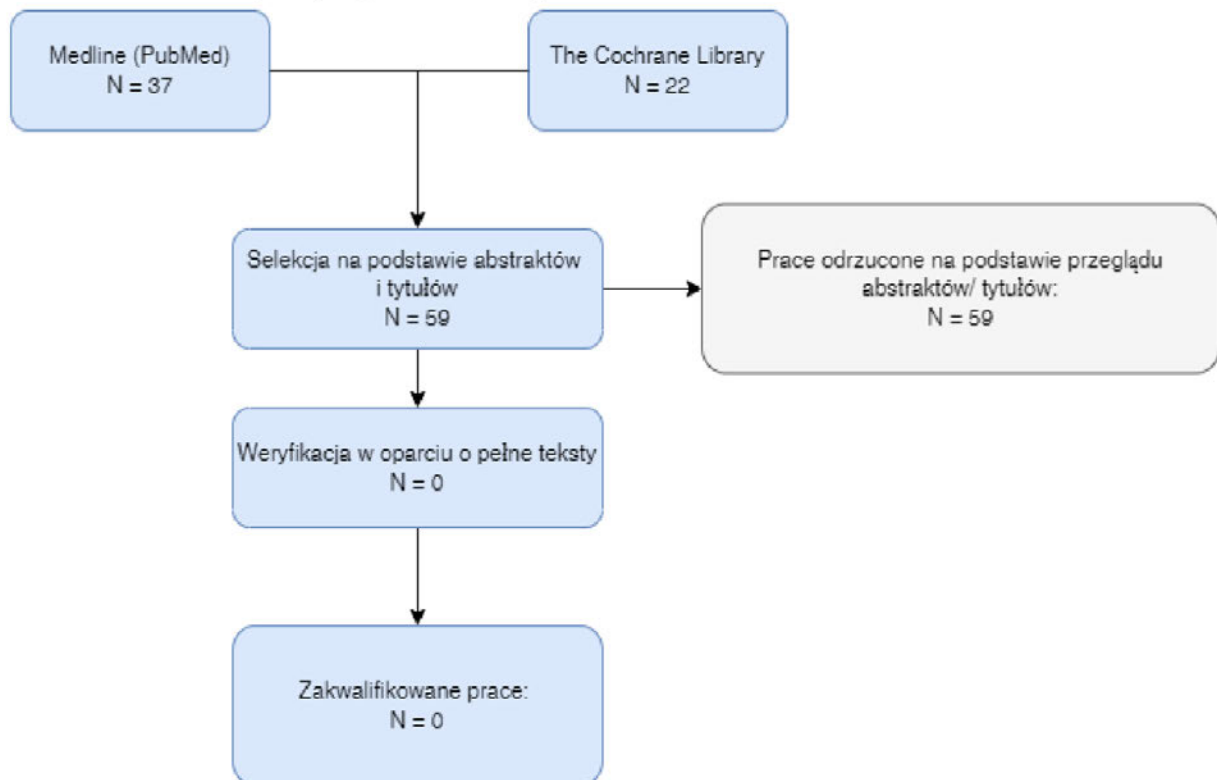
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

## 7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 59 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano opracowań, spełniających kryteria włączenia do badania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 20).

Rys. 20. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



## 8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

### 8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 16.02.2022 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 16.02.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Renal Cell Carcinoma	58664
#2	Kidney cancer	138281
#3	kidney carcinoma	73395
#4	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	36850
#5	"Kidney Neoplasms"[Mesh]	79779
#6	Carcinoma, Renal Cell	58664
#7	Renal Cell Cancer	67915
#8	carcinoma, nephroid	58667
#9	RCC	21360
#10	(carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)	5175839
#11	(kidney OR renal OR kidneys OR nephroid)	1213880
#12	(#10 AND #11)	230522
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #12)	238002
#14	(Euroqol OR Euroqol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year")	34564
#15	#13 AND #14	190

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia w raku nerki:
  - stan wolny od choroby (ang. *disease-free*),
  - nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*),
  - przerzuty odległe przed progresją (ang. *distant metastases pre-progression*),
  - przerzuty odległe po progresji (ang. *distant metastases post-progression*).
- publikacje w języku angielskim lub polskim.



Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż w leczeniu uzupełniającym,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z rakiem nerki.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

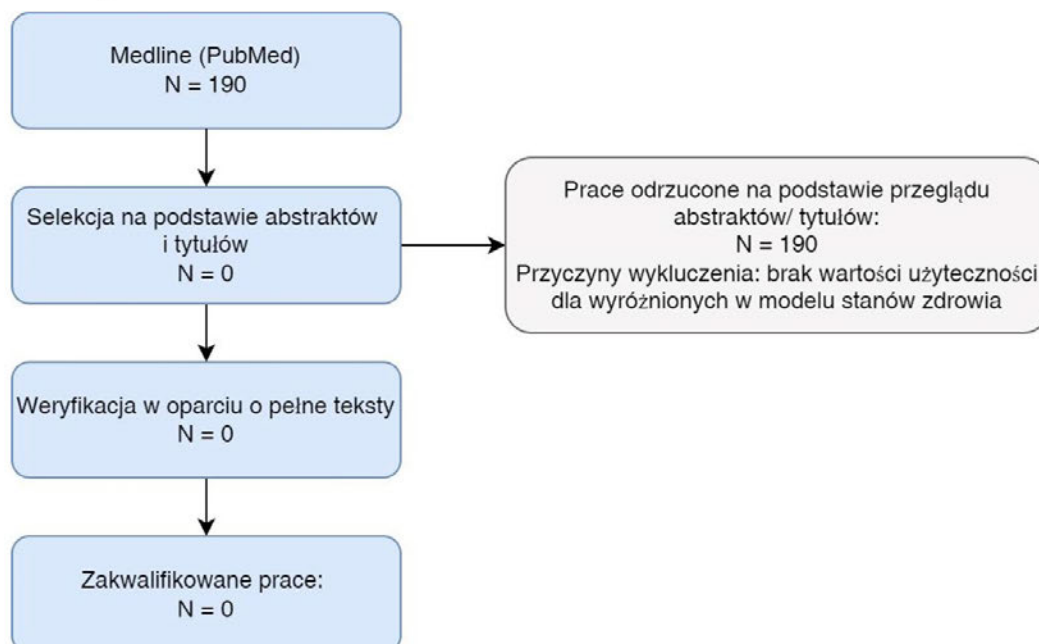
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

## 8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 190 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano opracowań, spełniających kryteria włączenia do badania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 21).

**Rys. 21. Selekcja badań do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).**



## 9 Aneks 3. Dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2021 r.

Tab. 30. Wartość kwoty refundacji i liczby rozliczonych miligramów poszczególnych substancji w 2021 r. — dane NFZ.

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
pembrolizumab	Keytruda	05901549325126	n.d.	n.d.	n.d.	■
	Keytruda	05901549325003				
Axitinibum	Inlyta, tabl. powł., 1 mg	05909991004439	1 059 227,09	5 534 940,64	159 907,00	34,61
	Inlyta, tabl. powł., 5 mg	05909991004460	4 475 713,55			
Cabozanti-nibum	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	03582186003947	5 545 751,11	26 679 464,99	2 498 880,00	10,68
	Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	03582186003954	12 241 163,36			
	Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	03582186003961	8 892 550,52			
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	05909990711598	965 256,71	2 224 555,16	185 110,00	12,02
	Afinitor, tabl., 5 mg	05909990711567	121 318,26			
	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	05909991383596	724 352,86			
	Everolimus Accord, tabl., 5 mg	05909991383565	115 937,71			
	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	05909991372538	221 423,83			
	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	05909991372514	76 265,79			
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do	05909990872442	9 669 120,98	28 478 722,39	153 735,42	185,25

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
Ipilimumabum	infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml					
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	05909990872459	18 809 601,41			
Nivololumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991220518	212 951 220,14	265 729 538,50	7 311 814,01	36,34
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991220501	52 778 318,36			
Pazopanibum	Votrient, tabl. powl., 200 mg	05909990764877	3 046 201,86	35 045 346,17	106 640 104,44	0,33
	Votrient, tabl. powl., 200 mg	05909990764884	461 266,56			
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	05909990764891	12 653 938,46			
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	05909990764907	18 883 939,29			
Sorafenibum	Sorafenib Teva, tabl. powl., 200 mg	05909991423711	0,00	11 880 810,54	37 937 840,00	0,31
	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	05909990588169	11 826 282,78			
	Sorafenib G.L., tabl. powl., 200 mg	09008732012415	0,00			
	Sorafenib Sandoz, tabl. powl., 200 mg	07613421047009	39 928,00			

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
Sunitinibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	05909991440145	14 599,76			
	Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	05995327181592	0,00	69 643 257,71	8 350 886,50	8,34
	Klertis, kaps. twarde, 25 mg	05995327181608	0,00			
	Klertis, kaps. twarde, 50 mg	05995327181615	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	05055565775707	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 25 mg	05055565775714	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 50 mg	05055565775721	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	03838989736668	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	03838989736675	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 50 mg	03838989736682	0,00			
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991469580	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	05909991469597	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	05909991469603	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	05909991469610	0,00				

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	05907626709261	0,00			
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	05907626709278	0,00			
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	05907626709292	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991366520	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	05909991366575	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 50 mg	05907626709292	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991366520	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	05909991366575	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 50 mg	05909991366674	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991455262	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	05909991455200	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	05909991455330	0,00			
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991419301	9 405 053,61			
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	05909991419349	18 784 026,51			

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 50 mg	05909991419479	41 454 177,59			
	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	05909990079377	1 484 899,05			
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	05909990079384	1 059 227,09			
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	05909990079391	4 475 713,55			
Temsirolimusum	Torisel, koncentrat i roztwór do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	05909990080663	5 545 751,11	26 679 464,99	2 498 880,00	10,68







## 10 Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 31. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok 2003 = 1
2004	1,04
2005	1,06
2006	1,07
2007	1,09
2008	1,14
2009	1,18
2010	1,21
2011	1,27
2012	1,31
2013	1,33
2014	1,34
2015	1,36
2016	1,35
2017	1,37
2018	1,39
2019	1,44
2020	1,51
2021	1,56

Źródło: GUS

# Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. ....	10
Rys. 2. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „regionalny nawrót” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	18
Rys. 3. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „regionalny nawrót” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	18
Rys. 4. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „odległe przerzuty” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	19
Rys. 5. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „odległe przerzuty” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	19
Rys. 6. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „zgon” dla pembrolizumabu. Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	20
Rys. 7. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „wolny od choroby” do stanu „zgon” dla placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo). Obserwacja w badaniu KEYNOTE-564 i prognoza. ....	20
Rys. 8. Wewnętrzna walidacja modelowanego DFS względem zaobserwowanych danych w badaniu KEYNOTE-564. ....	21
Rys. 9. Przeżycie wolne od choroby – scenariusz podstawowy w modelowanym horyzoncie czasowym. ....	21
Rys. 10. Przeżycie całkowite – scenariusz podstawowy w modelowanym horyzoncie czasowym. ....	22
Rys. 11. Krzywa wykładnicza dla OS zestawiona z krzywą Kaplana-Meiera dla sunitynibu z badania KEYNOTE-426. ....	25
Rys. 12. Krzywa wykładnicza dla PFS zestawiona z krzywą Kaplana-Meiera dla sunitynibu z badania KEYNOTE-426. ....	25
Rys. 13 Czas na leczeniu adjuwantowym pembrolizumabem. ....	33
 .....	50
 .....	52
 .....	54
 .....	54
 .....	55
 .....	55



Rys. 20. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). .....	62
Rys. 21. Selekcja badań do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). ..	64

## Spis tabel

.....	9
.....	9
Tab. 3. Charakterystyka wejściowa pacjentów. ....	12
Tab. 4. Podsumowanie wyboru podstawowego modelu parametrycznego.....	16
Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejść ze stanu regionalny nawrót. ....	23
Tab. 6. Modele wykładnicze OS oraz PFS dla sunitynibu w leczeniu zaawansowanego RCC.....	26
Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych i średnie długości ich trwania. ....	27
Tab. 8. Użyteczności podstawowych stanów zdrowia. ....	28
Tab. 9. Współczynnik regresji reprezentujący dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3+.....	29
Tab. 10. Koszty za miligram substancji uwzględnionych w niniejszej analizie.....	30
Tab. 11. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po placebo w połączeniu ze standardową opieką (placebo) – dane ankietowe. ....	30
Tab. 12. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po terapii adjuwantowej – dane ankietowe.....	31
Tab. 13. Struktura leków stosowanych w II i kolejnych liniach w zależności od poprzedzającej terapii I rzutu. ....	31
Tab. 14. Koszty podania leków. ....	32
Tab. 15. Sposób dawkowania podanych substancji.....	33
Tab. 16. Koszt leczenia nadczynności i niedoczynności tarczycy.....	35
Tab. 17. Koszt leczenia biegunki.....	35
Tab. 18. Koszt leczenia hiperglikemii. ....	36
Tab. 19. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i kreatyniny we krwi. ....	36
Tab. 20. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej. ....	37
Tab. 21. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej. ....	38
Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej PEM vs standardowa praktyka kliniczna (placebo). .....	47
.....	49
.....	49
.....	50
.....	52
Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 16.02.2022 r. ....	59

Tab. 28. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 16.02.2022 r. ....	60
Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 16.02.2022 r. ....	63
Tab. 30. Wartość kwoty refundacji i liczby rozliczonych miligramów poszczególnych substancji w 2021 r. – dane NFZ. ....	65
Tab. 31. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat. ....	70

# Bibliografia

- AKL Keytruda 2022** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w adjuwantowym leczeniu raka nerki. Analiza kliniczna. Warszawa 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016.
- APD Keytruda 2022** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z rakiem nerki. Warszawa 2022.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010;13(5):509-518.
- ChPL Afinitor** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Afinitor. [https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx\\_135037\\_pl.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_pl.pdf), ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Cabometyx** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/anx\_140931\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Inlyta** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Inlyta. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx\_137667\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Keytruda** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf), ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Opdivo** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opdivo. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Sutent** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sutent. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Torisel** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Torisel. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Votrient** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Votrient. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- DSOZ 2021** Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ z dnia 09-07-2021

- zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html>
- DSOZ 2022** ZARZĄDZENIE NR 41/2022/DSOZPREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-412022dsoz,7508.html>
- GUS 2021** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 25 marca 2021 r. w sprawie tablicy średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-tablicy-sredniego-dalszego-trwania-zycia-kobiet-i-mezczyzn,285,9.html>; ostatni dostęp: 01.06.2022 r.
- Hutson 2014** Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):760-767.
- KEYNOTE-426** Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
- KEYNOTE-564** Toni K Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, Balaji Venugopal, Thomas Ferguson, Yen-Hwa Chang, Jaroslav Hajek, Stefan N Symeonides, Jae Lyun Lee, Naveed Sarwar, Antoine Thiery-Vuillemin, Marine Gross-Goupil, Mauricio Mahave, Naomi B Haas, Piotr Sawrycki, Howard Gurney, Christine Chevreau, Bohuslav Melichar, Evgeniy Kopyltsov, Ajjai Alva, John M Burke, Gurjyot Doshi, Delphine Topart, Stephane Oudard, Hans Hammers, Hiroshi Kitamura, Jens Bedke, Rodolfo F Perini, Pingye Zhang, Kentaro Imai, Jaqueline Willemann-Rogério, David I Quinn, Thomas Powles, KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):683-694.
- Komunikat o ref 2021** Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2021. Zestawienie obejmuje kwoty za dany okres oraz porównanie z okresem poprzedzającym i analogicznym okresem w roku poprzednim. 2022-03-11
- Komunikat Prezesa AOTMiT 2021** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>, ostatni dostęp: 2022.02.15
- Ługowska 2012** Ługowska I., Szkulciecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research.* 2012;2:41-47.
- Motzer 2013** Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3791-3799.
- Motzer 2015a** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813.
- Motzer 2015b** Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1473-1482.

- Motzer 2018** Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;118(9):1176-1178.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r>, ostatni dostęp: 2020.05.17.
- Paczkowska 2014** Paczkowska A. Badania farmakoekonomiczne – subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Poznań 2014.
- Rini 2008** Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-5428.
- Rozporządzenie MZ 2021** 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. *Dz.U.* 2021 poz. 74
- Riaz 2021** Riaz IB, He H, Ryu AJ, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2021.
- SEER-Medicare** SEER. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Accessed Apr 24, 2020.
- Sprawozdanie NFZ 2021** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Sternberg 2013** Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1287-1296.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Dz.U.* 2011 Nr 122 poz. 696)
- zarządzenie Prezesa NFZ** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednolicony z 30-12-2021r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Tekst ujednolicony zawiera zmiany wprowadzone zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2020 r., zarządzeniem Nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2021 r., zarządzeniem Nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2021 r., zarządzeniem Nr 102/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 czerwca 2021 r., zarządzeniem Nr 136/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 lipca 2021 r., zarządzeniem Nr 167/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2021 r. oraz zarządzeniem Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7471.html>, ostatni dostęp: 2022.05.17.