

Kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki

Analiza ekonomiczna

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

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



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	10
1.4 Typ analizy ekonomicznej	11
1.5 Perspektywa	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	12
1.7 Cena przedmiotowej technologii	12
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	13
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy	15
2.1 Ogólna charakterystyka	15
2.2 Opis modelu	15
2.3 Parametry kliniczne	18
2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu	18
2.3.2 Dane z badania CheckMate 9ER	19
2.3.3 Wyniki porównania pośredniego	26
2.3.4 Zdarzenia niepożądane	30
2.4 Kolejne linie leczenia (II linia leczenia)	32
2.5 Użyteczności	33
2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty	36
2.6.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia	37
2.6.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia	41
2.6.3 Koszt BSC	43
2.6.4 Koszt podania leczenia	48
2.6.5 Koszt monitorowania leczenia	48
2.6.6 Koszt opieki terminalnej	49
2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	50
2.7 Zestawienie parametrów	54
2.8 Zakres analizy wrażliwości	55
2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	55
2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
2.9 Walidacja modelu	59
2.9.1 Walidacja wewnętrzna	59

2.9.2	Walidacja zewnętrzna.....	60
2.9.3	Walidacja konwergencji	60
3	Wyniki	61
3.1	Pacjenci z pośrednim rokowaniem	61
3.1.1	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	61
3.1.2	Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib.....	71
3.2	Pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem	82
3.2.1	Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib	82
3.2.2	Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab	93
3.3	Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem.....	104
3.3.1	Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus	104
4	Ograniczenia	115
5	Podsumowanie wyników	117
6	Dyskusja.....	119
7	Wnioski końcowe	121
Aneks 1. Przegląd użyteczności		122
Metodyka przeglądu		122
Wyniki przeglądu		123
Omówienie włączonych badań		134
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....		141
Metodyka przeglądu		141
Wyniki przeglądu		142
Omówienie włączonych badań i wnioski		147
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....		149
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....		154
Spis rysunków.....		156
Spis tabel		158
Bibliografia		161

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AICC	skorygowane kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MR	Ministerstwo Zdrowia
mRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i>)
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)

VEGF

czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Cabometyx®: 20 mg x 30 tabletek i 40 mg x 30 tabletek.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych subpopulacji. Aktualnie w Polsce w ramach I linii leczenia raka nerki z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym refundowane są następujące substancje: sunitynib/pazopanib (w populacji pacjentów z grupy pośredniego ryzyka), temsyrolimus (w populacji pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka), kabozantynib oraz niwolumab + ipilimumab (w populacji pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka). Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ [Rozporządzenie MZ 2021] wnioskowaną technologię należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. W związku z powyższym w celu odzwierciedlenia aktualnej praktyki lekarskiej w Polsce, wyniki przedstawiono dla poszczególnych podgrup pacjentów, uwzględniając porównanie z technologiami, które są aktualnie refundowane w danej grupie rokowniczej.

Metodyka

W analizie założono finansowanie leku kabozantynib (Cabometyx®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: ██████████ w przypadku dawki 40 mg i ██████████ w przypadku dawki 20 mg, wnioskowana cena zbytu netto w przypadku obu dawek: ██████████. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości skojarzenia kabozantynib + niwolumab względem technologii opcjonalnych), przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ zaawansowanego raka nerkowokomórkowego na jakość życia pacjentów.

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*)]. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania CheckMate 9ER (badanie bezpośrednio porównujące skojarzenie kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib). W modelu wykorzystano dane z najnowszą dostępną datą odcięcia, tj. maj 2022 (dane z abstraktu dotyczącego długoterminowych wyników badania CheckMate 9ER, tj. Burotto 2023). W przypadku porównania z pozostałymi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, w modelu zaimplementowano wyniki porównania pośredniego skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs uwzględnione komparatory. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych analizowanych subpopulacji, tj. pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego, wykonano porównanie względem różnych technologii opcjonalnych, tj. w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem porównanie przeprowadzono względem leku sunitynib i pazopanib, w przypadku pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem względem leku niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab i monoterapii lekiem kabozantynib, natomiast w przypadku niekorzystnego rokowania względem leku temsyrolimus. Jako główne źródło wartości użyteczności, przyjęto wartości

oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CheckMate 9ER. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego, które wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka nerkowokomórkowego, powyższe dane zostały zweryfikowane przez AOTMiT w ramach AWA [AWA kabozantynib 2019]. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka (RSS). W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Pacjenci z pośrednim rokowaniem

Zarówno w przypadku porównania z lekiem sunitynib jak i z lekiem pazopanib, terapia skojarzeniem kabozantynib + niwolumab okazała się **droższa**, ale **wiązała się z przyrostem QALY** o 0,787 w przypadku porównania z lekiem sunitynib i o 0,538 w przypadku porównania z lekiem pazopanib. W obu przypadkach, oszacowany ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności i wynosił [redacted] dla porównania z lekiem sunitynib i [redacted] dla porównania z lekiem pazopanib. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
Pacjenci z pośrednim rokowaniem			
vs sunitynib			
QALY	3,837	3,050	0,787
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	n.d.	n.d.	[redacted]
vs pazopanib			
QALY	3,937	3,399	0,538
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	n.d.	n.d.	[redacted]

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem

Zarówno w przypadku porównania z monoterapią lekiem kabozantynib jak i ze skojarzeniem niwolumab + ipilimumab, terapia skojarzeniem kabozantynib + niwolumab okazała się **droższa**, ale **wiązała się z przyrostem QALY** o 0,659 w przypadku porównania z monoterapią lekiem kabozantynib i o 0,158 w przypadku porównania ze skojarzeniem niwolumab + ipilimumab. W obu przypadkach, oszacowany ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności i wynosił [redacted] dla porównania z monoterapią lekiem kabozantynib i [redacted] dla porównania ze skojarzeniem niwolumab + ipilimumab. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem			
vs kabozantynib			
QALY	4,040	3,380	0,659
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR	n.d.	n.d.	[redacted]

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
vs niwolumab + ipilimumab			
QALY	4,040	3,882	0,158
Całkowite koszty [PLN]	██████	██████	██████
ICUR	n.d.	n.d.	██████

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem

W przypadku porównania z lekiem temsyrolimus, terapia skojarzeniem kabozantynib + niwolumab okazała się **droższa, ale wiązała się z przyrostem QALY o 0,970**. Oszacowany ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności i wynosił ██████. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem			
vs temsyrolimus			
QALY	2,471	1,501	0,970
Całkowite koszty [PLN]	██████	██████	██████
ICUR	n.d.	n.d.	██████

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Podsumowanie

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona kabozantynib + niwolumab jest obiecującą terapią stosowaną w I linii leczenia raka nerki w porównaniu do dostępnego standardu leczenia. Wyniki pochodzące z badania bezpośrednio porównującego skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib jak i wyniki uzyskane z przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego wykazały wyższość połączenia kabozantynib + niwolumab (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji) względem leków sunitynib, pazopanib i temsyrolimus (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). W przypadku porównania z lekami kabozantynib oraz niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab otrzymano wyniki na korzyść terapii lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej.

Wytyczne polskie PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z 2022 roku, europejskie ESMO (*European Society For Medical Oncology*) z 2021 roku, EAU (*European Association of Urology*) z 2024 roku, amerykańskie NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2024 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC (*Kidney Cancer Research Network of Canada*) z 2021 roku zgodnie zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka.

Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib (pośrednie rokowanie), pazopanib (pośrednie rokowanie), kabozantynib (pośrednie lub niekorzystne rokowanie), ipilimumab + niwolumab (pośrednie lub niekorzystne rokowanie) oraz temsyrolimus (niekorzystne rokowanie), ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku wszystkich uwzględnionych porównań wyniki analizy wykazały, że terapia skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym, niż ustalony w Polsce próg opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY). Należy jednak podkreślić, że tendencja ta jest powszechna dla innowacyjnych terapii stosowanych w obszarze onkologii.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Cabometyx®:

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

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx]. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych subpopulacji. W Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczeni są w ramach programu lekowego B.10. *Leczenie raka nerki* (ICD-10 C 64). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerki, w ramach programu lekowego B.10., dostępne są następujące substancje: pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab oraz temsyrolimus. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii, we wnioskowanej populacji pacjentów refundowany jest również sunitynib. Powyżej wymienione substancje stanowią zatem technologie opcjonalne dla terapii skojarzonej leków kabozantynib + niwolumab. Sunitynib i pazopanib refundowane są w populacji pacjentów z korzystnym lub pośrednim rokowaniem, kabozantynib oraz niwolumab + ipilimumab w populacji pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, natomiast temsyrolimus w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Terapia skojarzona kabozantynib + niwolumab wnioskowana jest w populacji pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Kategorie rokownicze objęte wnioskiem przyjęto zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, według których lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab stanowi zalecaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim oraz niekorzystnym [PTOK 2022]. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ [Rozporządzenie MZ 2021] wnioskowaną technologię należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. W związku z powyższym, w celu odzwierciedlenia aktualnej praktyki lekarskiej w Polsce, wyniki przedstawiono dla poszczególnych podgrup pacjentów, uwzględniając porównanie z technologiami, które są aktualnie refundowane w danej grupie:

- w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem uwzględniono porównanie z lekiem sunitynib i pazopanib;

- w przypadku pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem uwzględniono porównanie z lekiem kabozantynib i lekiem niwolumab skojarzonym z lekiem ipilimumab;
- w przypadku pacjentów z niekorzystnym rokowaniem uwzględniono porównanie z lekiem z temsyrolimus.

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

1.3 Populacja

Analizowano populację wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym. Kategorie rokownicze objęte wnioskiem są zgodne z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [PTOK 2022]. Wytyczne traktują lek kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumab jako zalecaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w przypadku pacjentów o rokowaniu pośrednim oraz niekorzystnym. Zalecenie cechuje poziom i jakość rekomendacji I, A, tj. dowody pochodzą z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, a wskazania są jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych subpopulacji wyodrębnionych ze względu na grupę rokowniczą, tj. pacjenci z pośrednim rokowaniem lub niekorzystnym rokowaniem.

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano kabozantynib stosowany w skojarzeniu z lekiem niwolumab we wnioskowanej populacji pacjentów, badanie CheckMate 9ER [Choueiri 2021]. Wyjściowe dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do CheckMate 9ER. Wiek oraz masę ciała pacjentów przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w *Clinical Study Report* do badania CheckMate 9ER (w głównej publikacji do badania CheckMate 9E nie raportowano danych z zakresu masy ciała pacjentów, natomiast wiek raportowano w formie mediany i zakresu) – dane przekazane przez wnioskodawcę. Odsetek mężczyzn przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w głównej publikacji do badania CheckMate 9ER. Wiek oraz odsetek mężczyzn wykorzystano w przypadku testowania jednej z opcji szacowania wartości użyteczności, tj. użyteczności skorygowane o wiek pacjentów oraz w przypadku szacowania ogólnej śmiertelności. Masę ciała wykorzystano do oszacowania kosztów terapii dawkowanych na kg masy ciała. W przypadku poszczególnych analizowanych subpopulacji uwzględniono takie same dane demograficzne.

W Tab. 1 podsumowano wyjściowe dane demograficzne uwzględnione w modelu.

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.

Parametr	Wartość
Wiek [lata (SE)]	██████████
Masa ciała [kg (SE)]	██████████
Odsetek mężczyzn [%]	73,9 (7,39)*%

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

* SE oszacowane jako 10% wartości podstawowej.

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia [Groot 2018]. Na podstawie wyników w zakresie jakości życia pochodzących z abstraktu konferencyjnego Cella 2021 do badania CheckMate 9ER, w którym analizowano wyniki raportowane przez pacjentów, wykazano, że terapia skojarzona leków kabozantynib i niwolumab wiąże się z dodatkową korzyścią w postaci poprawy HRQoL.

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

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [kabozantynib, niwolumab, ipilimumab, sunitynib, pazopanib, temsyrolimus], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach BSC, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie), dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, którą należy uznać za tożsamą z perspektywą wspólną.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 60,9 lat), horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 50 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016]. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont analizy, zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER, tj. 4 lata. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w abstrakcie Burotto 2023 (abstrakt z najnowszymi wynikami z badania CheckMate 9ER), mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 44 miesiące, co w przybliżeniu daje 4 lat.

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

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

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

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

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Cabometyx®, tabletki 20 mg oraz 40 mg po 30 sztuk w opakowaniu. Wnioskowane jest stosowanie leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem niwolumabem. Ze względu na fakt, że wnioskodawca nie jest odpowiedzialny za ceny leku Opdivo® (niwolumab), w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie ceny produktu leczniczego Cabometyx®.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi obwieszczeniu MZ na 1. kwietnia 2024 roku, Cabometyx® jest obecnie refundowany w I (monoterapia lekiem kabozantynib), II i III linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (refundacja w ramach programu B.10.) oraz w populacji pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (refundacja w ramach programu B.5.) i ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (refundacja w ramach programu B.119.). Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym.

Analiza kliniczna wykazała wyższość połączenia leków kabozantynib (Cabometyx®) + niwolumab względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1175.0, Kabozantynib. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie kabozantynib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych. [REDAKTED]

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatów Cabometyx® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny preparatów Cabometyx®.

Kategoria	Cabometyx® 20 mg x 30 tabletek	Cabometyx® 40 mg x 30 tabletek
Cena zbytu netto [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Cena hurtowa brutto [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Wysokość limitu finansowania [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Odpłatność [%]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Koszt NFZ [PLN]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, że [REDAKTED]

[REDAKTED]. Szczegółowe wyliczenia kosztów leku kabozantynib przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w rozdziale 2.6.1.

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (leku kabozantynib w skojarzeniu z lekiem nivolumab), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 190 380 PLN/QALY.

Ze względu na fakt, że niniejsza analiza dotyczy połączenia leków analizę progową przeprowadzono w dwóch wariantach, tj. dla ceny samego leku kabozantynib oraz dla cen leku kabozantynib + leku niwolumab.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu *Analysis* w załączonym modelu ekonomicznym (Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest wydawanie leku w ramach katalogu B (program lekowy), kategoria odpłatności: bezpłatne, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę poziomu odpłatności czy podstawy limitu w grupie (w grupie limitowej 1175.0, Kabozantynib, refundowany jest tylko kabozantynib).

W przypadku wariantu bez RSS, w analizie wykorzystano cenę leku kabozantynib podaną w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.03.2024). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, limit finansowania dla dawki 20 mg jest niższy niż dla dawki 40 mg (przy takiej samej cenie hurtowej brutto). Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności poszczególnych dawek, tj. w badaniu CheckMate 9ER, skuteczność obu dawek analizowano łącznie, tj. pacjenci dostawali jako główną dawkę 40 mg, a w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych mieli zredukowaną dawkę do 20 mg, analizy nie wykonywano oddzielnie dla dawki 40 mg i dla dawki 20 mg. W związku z powyższym, w przypadku wariantu bez RSS, w modelu uwzględniono średni koszt obu dawek, ważony ich aktualnym udziałem w rynku [przyjęto średni udział poszczególnych dawek raportowany w latach 2018-2024 (dane z lutego za rok 2024), według danych DGL].

[REDAKTOWANE]. Ze względu na powyżej wymienione różnice, oszacowana cena progowa jest nieco inna dla wariantu z RSS i dla wariantu bez RSS.

Ze względu na fakt, że wszystkie wnioskowane dawki leku kabozantynib mają taką samą cenę [wynika to z faktu, że dawkowanie leku nie opiera się na zdefiniowanej dawce dobowej (DDD), a na najczęściej stosowanej dawce dobowej (PDD), która niezależnie od dawki w tabletkach (20 mg, 40 mg) wynosi 1 tabl. na dobę], wyznaczono jedną cenę progową dla wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu Cabometyx®.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*)]. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania CheckMate 9ER (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib). W przypadku porównania z pozostałymi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, w modelu zaimplementowano wyniki porównania pośredniego skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs uwzględnione komparatory. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych analizowanych subpopulacji, tj. pacjenci z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego, wykonano porównanie względem różnych technologii opcjonalnych, tj. w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem porównanie przeprowadzono względem leku sunitynib i pazopanib, w przypadku pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem względem leku niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab i monoterapii lekiem kabozantynib, natomiast w przypadku niekorzystnego rokowania względem leku temsyrolimus. Jako główne źródło wartości użyteczności, przyjęto wartości oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CheckMate 9ER. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystane we wcześniejszej analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2019].

2.2 Opis modelu

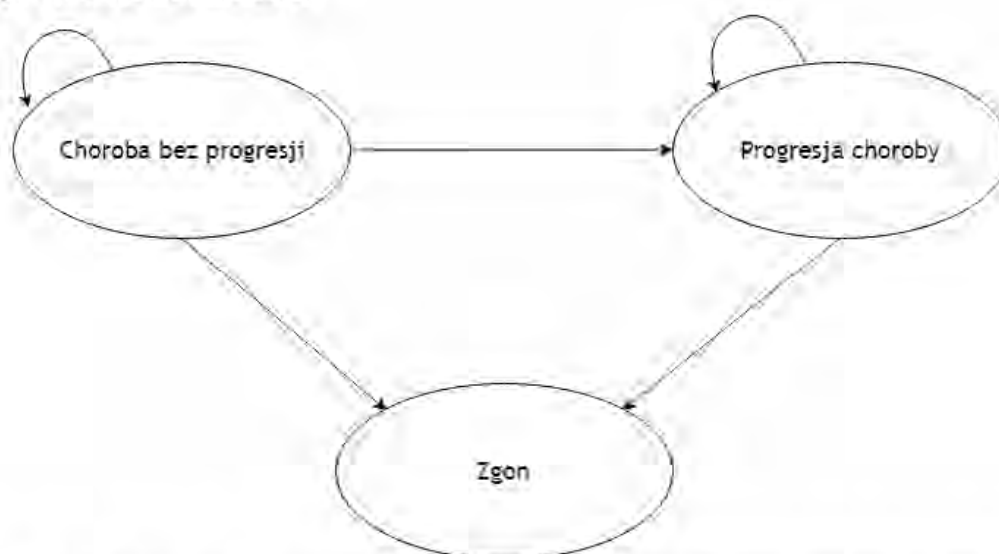
Jak wspomniano powyżej, zastosowano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*)]. W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia – patrz Rys. 1:

- choroba bez progresji – przyjęto, że pacjenci znajdujący się w tym stanie są stabilni lub odpowiadają na leczenie. Założono, że pacjenci znajdujący się w tym stanie ponoszą koszty związane z aktywnym leczeniem, koszty związane z monitorowaniem

leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia. Pacjentom znajdującym się w tym stanie zdrowia przypisano wyższą wartość użyteczności;

- progresja choroby – w przypadku, gdy pacjent przechodzi do stanu: progresja choroby, aktywne leczenie stosowane w I linii zostaje zakończone i w przeciągu kilku tygodni pacjent rozpoczyna leczenie w II linii. Pacjentom znajdującym się w tym stanie przypisano koszty II linii leczenia, koszty monitorowania leczenia oraz koszty opieki paliatywnej. Pacjentom ze stanu: progresja choroby przypisano niższą wartość użyteczności;
- zgon – stan pochłaniający.

Rys. 1. Schemat modelu.



Przyjęto, że w dowolnym momencie modelu pacjent znajduje się w jednym z wymienionych powyżej stanów zdrowia. Pacjenci przechodzą między stanami pod koniec każdego cyklu w modelu. Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie: choroba bez progresji i otrzymują leczenie w I linii, tj. kabozantynib + niwolumab, sunitynib, pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab, temsyrolimus (w modelu w I linii dostępne są również inne substancje, które w Polsce nie stanowią technologii opcjonalnych dla połączenia leków kabozantynib + niwolumab, dlatego też nie zostały uwzględnione w analizie). Pacjenci pozostają w stanie wolnym od progresji, aż do progresji choroby lub śmierci. Po wejściu pacjentów w stan: progresja choroby, aktywne leczenie stosowane w I linii zostaje przerwane i w przeciągu kilku tygodni pacjent może rozpocząć leczenie w II linii. Leczenie po progresji za pomocą alternatywnej terapii celowanej jest normalną strategią stosowaną w badaniach zidentyfikowanych dla substancji uwzględnionych w analizie, zatem zostało już uchwycone w krzywych przeżycia OS. Pacjenci pozostają w stanie progresji choroby do śmierci.

W przypadku dwóch pierwszych lat w modelu zastosowano tygodniową długość cyklu (7 dni), natomiast w przypadku kolejnych lat półroczną długość cyklu. Krótsze cykle na początku umożliwiają dobre odzwierciedlenie schematów dawkowania leków stosowanych w I linii leczenia, natomiast dłuższe cykle w kolejnych latach, zastosowano w celu zwiększenia

wydajności modelu, zwłaszcza w przypadku uwzględnienia dożywnotnego horyzontu. Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu, w celu uzyskania dokładnej oceny PFS i OS. W ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty połowy cyklu.

W Tab. 3 podsumowane założenia dotyczące struktury modelu.

Tab. 3. Podsumowanie struktury modelu.

	Podejście	Źródło/Uzasadnienie
Model	Model oparty na strategii modelowania PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>).	Model stanowiący jedną ze standardowych metod wykorzystywanych w celu przeprowadzenia populacyjnej analizy przeżycia pacjentów z rakiem. Struktura wykorzystana w innych modelach ekonomicznych, w których również oceniano pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym m.in. w modelu oceniającym kabozantynib stosowany w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz w analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka nerkowokomórkowego [AWA kabozantynib 2017, AWA kabozantynib 2019].
Stany zdrowia	Trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon.	Struktura modelu i wykorzystywane stany zdrowotne odzwierciedlają naturalny przebieg choroby. Co więcej, są typowe dla modelowania w onkologii. Takie same stany zdrowia wykorzystano również w innych modelach, w których oceniano pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym [AWA kabozantynib 2017, AWA kabozantynib 2019], [AWA niwolumab 2016].
Zdarzenia niepożądane	Włączone do modelu jako 1 zdarzenie czasowe uwzględnione w pierwszym cyklu. Wiązą się z dodatkowym kosztem i utratą użyteczności.	W oparciu o zaobserwowane zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia, występujące u więcej niż 5% populacji.
Jakość życia związana ze zdrowiem	Uwzględniono wartości użyteczności specyficzne dla poszczególnych stanów zdrowia. Założono, że użyteczności przed progresją i po niej są niezwiązane z leczeniem.	Użyteczności oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CheckMate 9ER.

	Podjęcie	Źródło/Uzasadnienie
Zużycie zasobów i koszty	Koszty leczenia (I. i II. linia) Koszty monitorowania leczenia (przed progresją i po progresji) Koszty opieki terminalnej Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane kosztowe charakterystyczne dla Polski, opracowane w oparciu o dane NFZ, literaturę i opinie ekspertów.

AWA – analiza weryfikacyjna.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie CheckMate 9ER [Choueiri 2021] – badanie porównujące kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib. W modelu uwzględniono najnowsze dane z datą odcięcia w maju 2022, tj. dane pochodzące z abstraktu dotyczącego długoterminowych wyników badania CheckMate 9ER [Burotto 2023].

Dane dotyczące OS i PFS w badaniu CheckMate 9ER wykorzystano w celu oszacowania odsetka pacjentów w każdym ramieniu terapii w dowolnym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia po progresji choroby w danym punkcie czasowym oszacowano jako różnicę pomiędzy całkowitym przeżyciem i przeżyciem wolnym od progresji choroby.

W przypadku porównania z lekiem sunitynib, w modelu uwzględniono bezpośrednio wyniki z badania CheckMate 9ER – dane uwzględnione w ramach analizy podstawowej dla porównania leku kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib. W przypadku porównania z innymi substancjami: pazopanib, monoterapią lekiem kabozantynib, niwolumab + ipilimumab oraz temsyrolimus, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wyżej wymienione substancje z wnioskowaną technologią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy klinicznej wykonano porównanie pośrednie powyżej wymienionych substancji z lekiem kabozantynib + niwolumab (porównanie oparte na HR [hazard względny (ang. *hazard ratio*)], porównanie metodą Buchera – szczegółowy opis zawarto w załączonym dokumencie analizy klinicznej [AEK Cabometyx]). W celu zachowania spójności pomiędzy przedłożoną analizą kliniczną oraz analizą ekonomiczną, w ocenianym modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego opartego na HR (opcja w modelu: *NMA-based HR*). Wyniki *NMA-based HR*, wykorzystano jako podstawową opcję w celu wygenerowania wyników dla porównania leku kabozantynib + niwolumab z lekiem pazopanib, monoterapią lekiem kabozantynib, skojarzeniem leków niwolumab + ipilimumab i lekiem temsyrolimus. W modelu uwzględniono również inne źródła danych z zakresu skuteczności porównywanych terapii, tj. dane pochodzące z NMA wykonanych przez autorów modelu: NMA oparta na krzywych z uwzględnieniem współzmiennej oraz bez uwzględnienia współzmiennej (*NMA-based without covariates*, *NMA-based with covariate*) i NMA bayesowskiego wielomianu ułamkowego (*NMA-based fractional polynomial fit*). NMA oparta na krzywych z uwzględnieniem współzmiennej uwzględniono jedynie dla całkowitej populacji – opcja nieuwzględniona w ramach niniejszej analizy, ze względu na wnioskowane wskazanie dotyczące jedynie grupy pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (w ramach

całej populacji uwzględniona jest również grupa pacjentów z korzystnym rokowaniem). NMA opartą na krzywych bez uwzględnienia współzmiennnej oraz NMA bayesowskiego wielomianu ułamkowego uwzględniono dla całkowitej populacji oraz subpopulacji pacjentów z grupy z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. Ze względu na rozbieżności w zakresie rodzajów terapii uwzględnionych w sieciach wykonanych przez autorów modelu, a komparatorami przyjętymi w ramach niniejszej analizy, w ramach niniejszej analizy nie testowano wyników NMA wykonanych przez autorów modelu.

W Tab. 4 podsumowano kluczowe dane wejściowe dotyczące uwzględnionych źródeł efektywności klinicznej w modelu.

Tab. 4. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności.

Porównywane terapie	Pośrednie rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib Pośrednie lub niekorzystne rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab Niekorzystne rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus
Źródło danych z zakresu skuteczności leczenia	Porównanie vs sunitynib Dane z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem wspólnego dopasowania [w modelu ekonomicznym opcja opisana jako <i>9 ER study -based (jointly fitted)</i>] Porównanie vs pazopanib, niwolumab + ipilimumab, kabozantynib, temsyrolimus Wyniki własnego porównania pośredniego opartego na HR (w modelu ekonomicznym opcja opisana jako <i>NMA-based HR</i>)
Najlepsze rozkłady przypisane do PFS, OS	PFS: rozkład log-normalny OS: rozkład Weibulla

NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

2.3.2 Dane z badania CheckMate 9ER

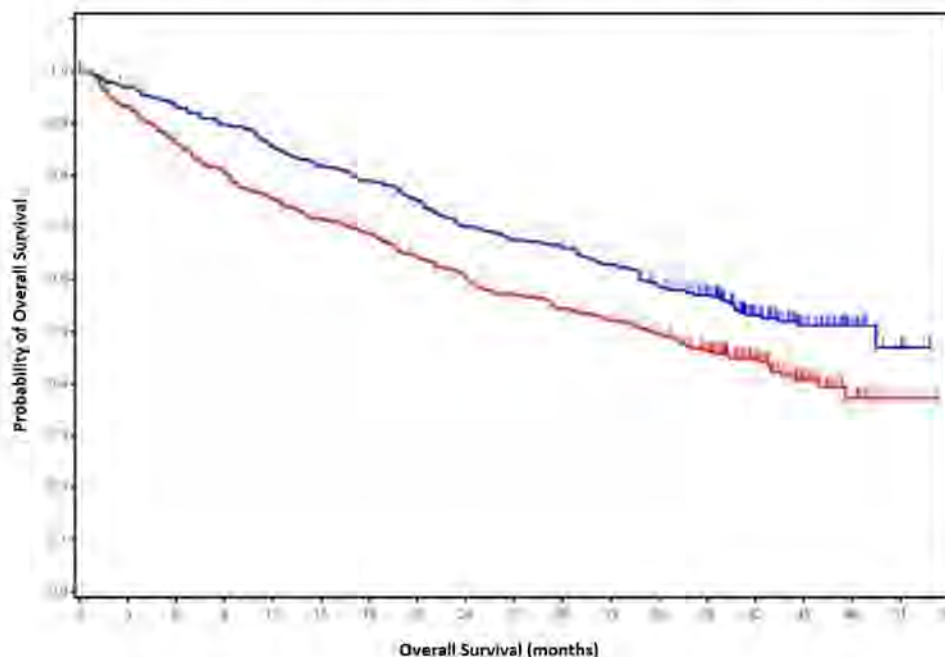
2.3.2.1 Krzywa OS i PFS

W przypadku porównania skojarzenia kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib wykorzystano bezpośrednie dane z badania CheckMate 9ER. W analizie podstawowej zastosowano wspólne dopasowanie krzywych OS i PFS, ze względu na zapewnienie większej wiarygodności długoterminowych prognoz w porównaniu z niezależnie dopasowanymi krzywymi. W ramach analiz wrażliwości testowano uwzględnienie opcji z niezależnie dopasowanymi krzywymi. W przypadku porównania z lekiem sunitynib, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również scenariusz, w którym wyniki z zakresu skuteczności leczenia obu porównywanych substancji przyjęto w oparciu o wartość HR dla PFS i OS (*NMA-based HR*) – szczegółowy opis przedstawiono w 2.3.3.

Metoda wykorzystywana do wyboru najbardziej odpowiedniej ekstrapolacji jest zgodna z opisem zawartym w dokumencie DSU NICE [Latimer 2013]. Przy wykorzystaniu różnych metod testowano słuszność założenia dotyczącego proporcjonalnego hazardu, tj. zastosowano następujące metody: skalowany test Schoenfelda, wykres Schoenfelda i skumulowany wykres logarytmiczny. W przypadku populacji ITT z badania CheckMate 9ER założenie proporcjonalnego hazardu nie zostało naruszone dla PFS. W przypadku OS skumulowany wykres logarytmiczny przedstawiał wykresy równoległe, co sugerowało brak możliwości odrzucenia założenia proporcjonalnego hazardu. Krzywe OS i PFS zostały zatem ekstrapolowane przy użyciu wspólnie dopasowanych funkcji parametrycznych. Jeden z trzech testów przeprowadzonych w celu walidacji proporcjonalnego hazardu dla OS sugerował, że założenie może zostać naruszone, kwestionując zastosowanie wspólnie dopasowanej analizy. W związku z tym oceniono metodę alternatywną z niezależnie dopasowanymi krzywymi. W ramach wizualnej oceny okazało się, że żadna z krzywych parametrycznych nie pozwala na wiarygodne długoterminowe prognozy OS, dostarczając zbyt optymistyczne lub pesymistyczne szacunki dotyczące przeżycia. Konieczne byłyby dodatkowe założenia dotyczące przeżycia, aby dostosować ekstrapolację i uzyskać bardziej wiarygodne klinicznie wyniki, co prowadziłoby do zwiększenia niepewności. W związku z tym założono, że wspólne dopasowanie krzywych jest najlepszą metodą.

Na Rys. 2 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla danych dotyczących OS z badania CheckMate 9ER – dane dla daty odcięcia maj 2022, dane dla populacji ogólnej. Nie dysponowano krzywymi Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup rokowniczych, w związku z czym w analizie przedstawiano jedynie krzywe dla całej populacji.

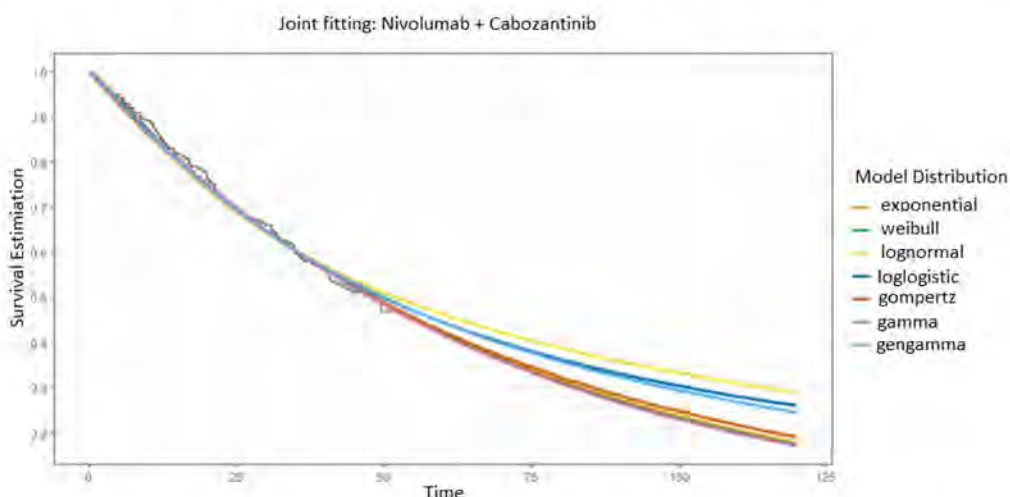
Rys. 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wśród wszystkich randomizowanych pacjentów z badania CheckMate 9ER.



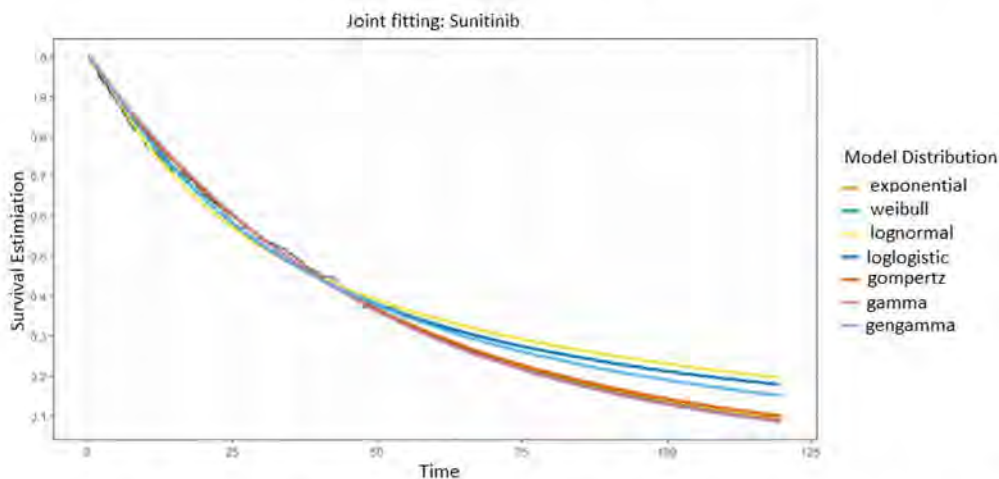
Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy (dożywotni), krzywe ekstrapolowano poza czas trwania badania klinicznego (do końca horyzontu czasowego założonego w modelu). Do

danych na poziomie pacjenta z badania CheckMate 9ER dopasowano modele parametryczne (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniona gamma). Poniższe wykresy przedstawiają wspólnie dopasowane krzywe OS dla różnych rozkładów modeli dla ramion kabozantynib + niwolumab (patrz Rys. 3) oraz sunitynib (patrz Rys. 4) z badania CheckMate 9ER.

Rys. 3 Wspólne dopasowanie dla danych OS z badania CheckMate 9ER – kabozantynib + niwolumab, populacja ogólna.



Rys. 4 Wspólne dopasowanie dla danych OS z badania CheckMate 9ER – sunitynib, populacja ogólna.



W celu określenia najlepszego dopasowania modelu do danych wykorzystano kryteria informacyjne AIC, tj. kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*), AICC, tj. korygowane kryterium informacyjne Akaike oraz BIC, tj. Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*) – patrz Tab. 5.

Tab. 5. Statystyki AIC, AICC oraz BIC dla wspólnego dopasowania dotyczącego OS z badania CheckMate 9ER, populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem.

Model	AIC	AICC	BIC
Wykładniczy (eksponencjalny)	1882	1882	1890
Weibulla	1882	1882	1894
Log-normalny	1879	1879	1890
Log-logistyczny	1878	1878	1890
Gompertza	1884	1884	1895
Gamma	1882	1882	1893
Uogólniony gamma	1880	1880	1895

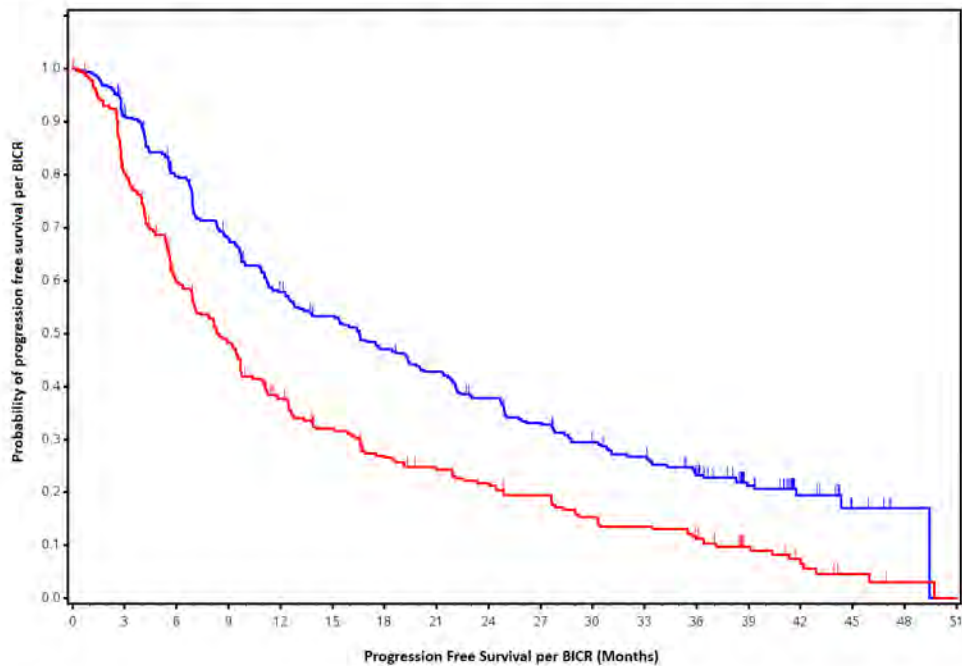
AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); AICC - skorygowane kryterium informacyjne Akaike; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W oparciu o wyniki statystyk AIC, AICC i BIC dla wspólnie dopasowanych danych, model log-logistyczny zapewnił najlepsze dopasowanie dla ramion: kabozantynib + niwolumab oraz sunitynib. Jednak ten rozkład parametryczny nie generował klinicznie wiarygodnej ekstrapolacji długoterminowego przeżycia. Po ocenie wizualnej model Weibulla uznano za generujący najbardziej wiarygodną ocenę długoterminową i ten model wybrano do analizy podstawowej. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, testowano uwzględnienie modelu log-logistycznego (pierwszy najlepiej dopasowany rozkład) i log-normalnego (drugi najlepiej dopasowany rozkład).

W modelu, w przypadku OS uwzględniono opcję ograniczenia przewidywanego czasu przeżycia w oparciu o śmiertelność w populacji ogólnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono tablice trwania życia dla polskiej populacji [GUS 2022].

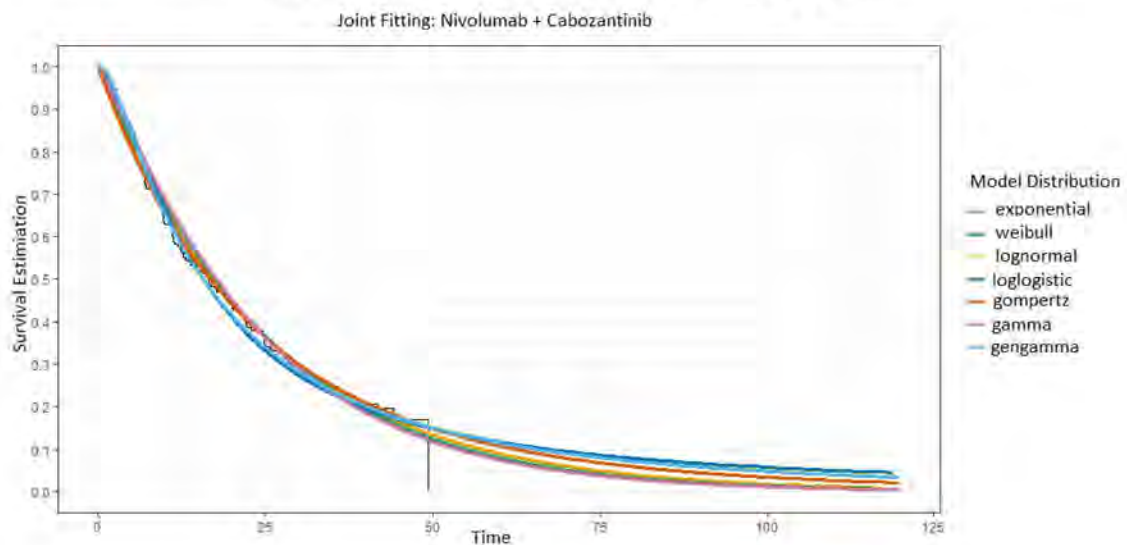
Podobnie jak w przypadku danych z zakresu OS, dane na poziomie pacjenta z badania CheckMate 9ER wykorzystano do określenia PFS w ramionach kabozantynib +niwolumab oraz sunitynib. Na Rys. 5 przedstawiono krzywą Kapłana-Meiera dla danych dotyczących PFS z badania CheckMate 9ER – dane dla daty odcięcia maj 2022, dane dla populacji ogólnej. Nie dysponowano krzywymi Kapłana-Meiera dla poszczególnych grup rokowniczych, w związku z czym w analizie przedstawiano jedynie krzywe dla całej populacji.

Rys. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wśród wszystkich randomizowanych pacjentów z badania CheckMate 9ER.

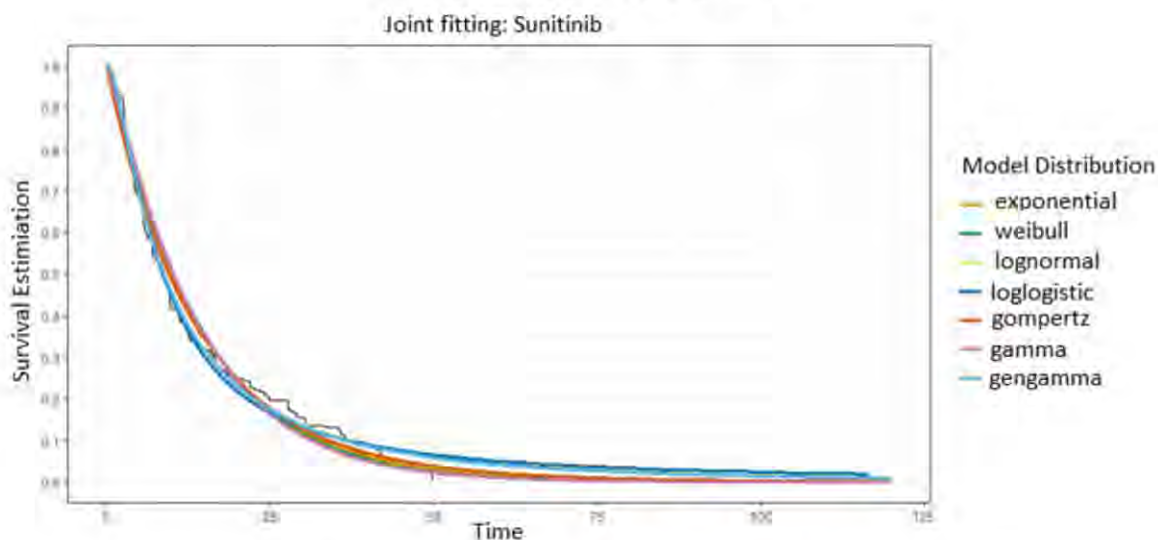


Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy (dożywotni), krzywe ekstrapolowano poza czas trwania badania klinicznego (do końca horyzontu czasowego założonego w modelu). Do danych na poziomie pacjenta z badania CheckMate 9ER dopasowano modele parametryczne (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniona gamma). Poniższe wykresy przedstawiają wspólnie dopasowane krzywe PFS dla różnych rozkładów modeli dla ramion kabozantynib + niwolumab (patrz Rys. 6) oraz sunitynib (patrz Rys. 7) z badania CheckMate 9ER.

Rys. 6 Wspólne dopasowanie dla danych PFS z badania CheckMate 9ER – kabozantynib + niwolumab, populacja ogólna.



Rys. 7 Wspólne dopasowanie dla danych PFS z badania CheckMate 9ER – sunitynib, populacja ogólna.



Dopasowania statystyczne dla wspólnie dopasowanych danych z zakresu PFS podsumowano w poniższej tabeli (patrz Tab. 6).

Tab. 6. Statystyki AIC, AICC oraz BIC dla wspólnego dopasowania dotyczącego PFS z badania CheckMate 9ER, populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem.

Model	AIC	AICC	BIC
Wykładniczy (eksponencjalny)	2180	2180	2188
Weibulla	2181	2181	2193
Log-normalny	2155	2155	2167
Log-logistyczny	2159	2159	2171
Gompertza	2181	2181	2193
Gamma	2179	2179	2190
Uogólniony gamma	2157	2157	2172

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); AICC - skorygowane kryterium informacyjne Akaike; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Porównując statystyki AIC, AICC i BIC, model log-normalny zapewniał najlepsze dopasowanie do danych PFS i został wybrany w analizie podstawowej do porównania ramion: kabozantynib + niwolumab i sunitynib. W ramach analizy wrażliwości testowano drugi najlepiej dopasowany rozkład, tj. uogólniony gamma.

W Tab. 7 podsumowano testowane scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych do danych z badania CheckMate 9ER.

Tab. 7. Scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych – wspólne dopasowanie do danych z badania CheckMate 9ER.

Wariant analizy	Model dopasowany do danych OS	Model dopasowany do danych PFS	Uzasadnienie
Podstawowy	Weibulla	Log-normalny	Model generujący najbardziej wiarygodną długoterminową prognozę OS oraz model najlepiej dopasowany do danych PFS – najniższa wartość w zakresie statystyk AIC, AICC i BIC
Analiza wrażliwości	Log-logistyczny	Log-normalny	Pierwszy najlepiej dopasowany model do danych OS i model uwzględniony w analizie podstawowej dla PFS
	Weibulla	Uogólniony gamma	Model uwzględniony w analizie podstawowej dla OS i drugi najlepiej dopasowany model do danych PFS
	Log-normlany	Log-normlany	Drugi najlepiej dopasowany model do danych OS i model uwzględniony w analizie podstawowej dla PFS
	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	Pierwszy najlepiej dopasowany model do danych OS i drugi najlepiej dopasowany model do danych PFS
	Log-normlany	Uogólniony gamma	Drugi najlepiej dopasowany model do danych OS i drugi najlepiej dopasowany model do danych PFS

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); AICC - skorygowane kryterium informacyjne Akaike; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Jak wspomniano powyżej w ramach analizy wrażliwości testowano również opcję z niezależnie dopasowanymi krzywymi, w ramach której wykorzystano różne parametry poszczególnych uwzględnionych modeli dopasowane do ramienia z lekiem sunitynib oraz do ramienia skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab (tj. oddzielnie dopasowane parametry do ramienia kabozantynib + niwolumab oraz oddzielnie dopasowane parametry w przypadku ramienia sunitynib). W przypadku uwzględnienia opcji niezależnego dopasowania najlepiej dopasowanym modelem do danych z zakresu OS (zarówno w przypadku ramienia kabozantynib + niwolumab jak i ramienia sunitynib) był model Weibulla, natomiast najlepiej dopasowanym modelem do danych z zakresu PFS (zarówno w przypadku ramienia kabozantynib + niwolumab jak i ramienia sunitynib) był model log-normalny. Szczegółowe informacje dotyczące wartości poszczególnych testowanych parametrów, tj. AIC, AICC i BIC przedstawiono w arkuszu „Curve_data” w załączonym modelu ekonomicznym.

2.3.2.2 Czas trwania leczenia

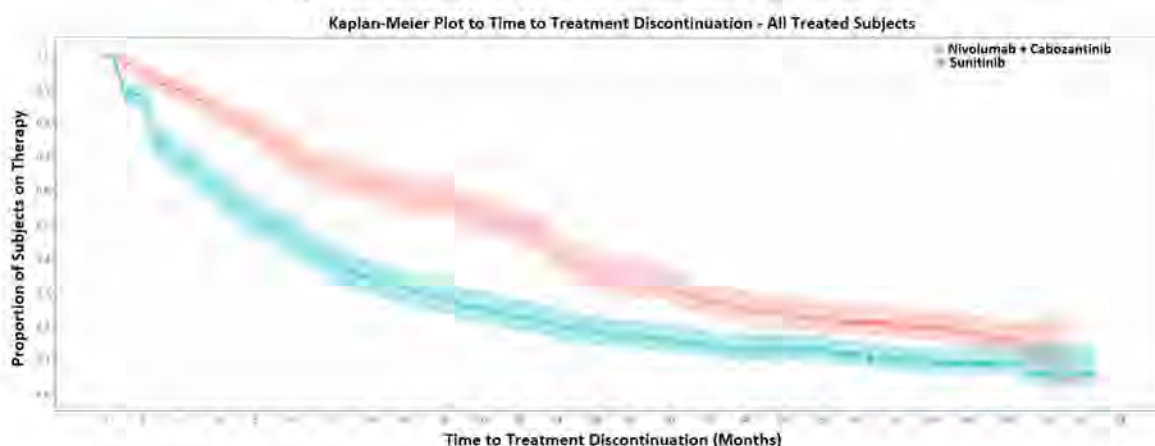
Czas trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*), zdefiniowano jako czas od pierwszej ekspozycji na dany lek do daty przerwania leczenia lub daty ostatniej ekspozycji. W przypadku porównania leku kabozantynib + niwolumab vs lek sunitynib, w modelu uwzględniono dwie opcje z zakresu sposobu uwzględnienia czasu trwania leczenia, tj.

- Uwzględnienie krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) z badania CheckMate 9ER, analiza danych na poziomie pacjenta z badania CheckMate 9ER – patrz Rys. 8;
- Uwzględnienie krzywej PFS jako odpowiednika krzywej czasu trwania leczenia.

W przypadku pozostałych uwzględnionych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano publikacji, w których raportowano dane z zakresu TTD. W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej (w tym również w przypadku porównania z lekiem sunitynib), przyjęto, że TTD jest równe PFS. Model umożliwia użytkownikowi modyfikację mediany czasu leczenia (poprzez zastosowanie opcji „Adjust median to”). W przypadku wykorzystania tej opcji, nadal używana jest krzywa PFS, która jest przesuwana zgodnie z medianą czasu trwania leczenia podaną przez użytkownika. Jako wartość początkową, którą można wykorzystać do tego dostosowania, w modelu uwzględniono mediany wynikające z zastosowanej krzywej PFS, ale użytkownik może je zastąpić preferowanymi medianami. Ze względu na fakt, że nie dysponowano specyficznymi medianami leczenia polskich pacjentów, powyższej opcji nie testowano w ramach analizy wrażliwości. Jako alternatywną opcję modyfikacji czasu trwania leczenia, uwzględniono również opcję korekty krzywej PFS za pomocą HR.

W ramach analizy wrażliwości, w przypadku porównania z lekiem sunitynib, uwzględniono opcję wykorzystania krzywej ToT z badania CheckMate 9ER z najlepiej dopasowanym modelem log-normalnym.

Rys. 8 Krzywa ToT z badania CheckMate 9ER.



2.3.3 Wyniki porównania pośredniego

W przypadku porównania skojarzenia kabozantynib + niwolumab z lekiem pazopanib, z monoterapią lekiem kabozantynib, ze skojarzeniem niwolumab + ipilimumab oraz z lekiem

temsyrolimus, nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wyżej wymienione substancje z wnioskowaną technologią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy klinicznej wykonano porównanie pośrednie powyżej wymienionych substancji z lekiem kabozantynib + niwolumab (porównanie oparte na HR, porównanie metodą Buchera – szczegółowy opis zawarto w załączonym dokumencie analizy klinicznej [AEK Cabometyx]). W celu zachowania spójności pomiędzy przedłożoną analizą kliniczną oraz analizą ekonomiczną, w ocenianym modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego opartego na HR (opcja w modelu: *NMA-based HR*). Wyniki *NMA-based HR*, wykorzystano jako podstawową opcję w celu wygenerowania wyników dla porównania leku kabozantynib + niwolumab z lekiem pazopanib, monoterapią lekiem kabozantynib, skojarzeniem leków niwolumab + ipilimumab i lekiem temsyrolimus.

W celu wygenerowania krzywych OS i PFS dla poszczególnych analizowanych substancji, wykorzystywane są dane z badania CheckMate 9ER + dane z porównania pośredniego metodą Buchera/porównań bezpośrednich. W analizie podstawowej wykorzystywana jest krzywa OS i krzywa PFS dla ramienia z lekiem sunitynib z badania CheckMate 9ER i do tej krzywej, w celu wygenerowania krzywych dla poszczególnych analizowanych substancji odnoszony jest HR dla porównania poszczególnych substancji vs sunitynib. W ramach analizy wrażliwości testowano opcję, w przypadku której wykorzystywana jest krzywa dla ramienia kabozantynib + niwolumab z badania CheckMate 9ER i do tej krzywej odnoszony jest HR oszacowany dla porównania poszczególnych analizowanych substancji vs kabozantynib + niwolumab.

W submisji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG uznała, że sunitynib i pazopanib powinny być traktowane jako równoważne pod względem skuteczności i w przypadku porównywania z lekiem pazopanib zaleciła wówczas wykorzystanie danych z badania CABOSUN (badanie w którym oceniano monoterapię lekiem kabozantynib stosowanym w I linii leczenia raka nerki). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym zgodnie z zaleceniami komisji EGR skuteczność leku pazopanib przyjęto na poziomie skuteczności dla leku sunitynib, tj. dla porównania kabozantynib + niwolumab vs pazopanib uwzględniono jako główne źródło danych dane z badania CheckMate 9ER wspólne dopasowanie, a w miejsce kosztów terapii lekiem sunitynib podstawiono koszt miesięcznej terapii lekiem pazopanib.

W Tab. 8 i Tab. 9 podsumowano dane wykorzystane w analizowanym modelu ekonomicznym, w zakresie poszczególnych analizowanych subpopulacji pacjentów.

Tab. 8. Wartości HR wykorzystane w modelu dla poszczególnych subpopulacji – dane dla PFS.

Substancja	CAB + NIW	PAZ	SUN	CAB	NIW + IPI	TEM
Pacjenci z pośrednim rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	0,64	0,63	n.d.	n.d.	n.d.
PAZO	1,56	1,00	0,98	n.d.	n.d.	n.d.
SUN	1,59	1,02	1,00	n.d.	n.d.	n.d.

Substancja	CAB + NIW	PAZ	SUN	CAB	NIW + IPI	TEM
Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	n.d.	0,56	1,17	0,77	n.d.
CAB	0,85	n.d.	0,48	1,00	0,66	n.d.
NIW + IPI	1,30	n.d.	0,73	1,52	1,00	n.d.
SUN	1,79	n.d.	1,00	2,08	1,37	n.d.
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	n.d.	0,56	n.d.	n.d.	0,39
SUN	1,79	n.d.	1,00	n.d.	n.d.	0,70
TEM	2,56	n.d.	1,43	n.d.	n.d.	1,00

CAB – kabozantynib; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); n.d. – nie dotyczy; NIW – niwolumab; IPI – ipilimumab; PAZ – pazopanib; PFS – przeżycie wolne od progresji; SUN – sunitynib; TEM – temsyrolimus.

Tab. 9. Wartości HR wykorzystane w modelu dla poszczególnych subpopulacji – dane dla OS.

Substancja	CAB + NIW	PAZ	SUN	CAB	NIW + IPI	TEM
Pacjenci z pośrednim rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	0,83	0,75	n.d.	n.d.	n.d.
PAZO	1,20	1,00	0,90	n.d.	n.d.	n.d.
SUN	1,33	1,11	1,00	n.d.	n.d.	n.d.
Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	n.d.	0,65	0,81	0,96	n.d.
CAB	1,23	n.d.	0,80	1,00	1,18	n.d.
NIW + IPI	1,04	n.d.	0,68	0,85	1,00	n.d.
SUN	1,54	n.d.	1,00	1,25	1,47	n.d.
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem						
CAB + NIW	1,00	n.d.	0,65	n.d.	n.d.	0,63
SUN	1,54	n.d.	1,00	n.d.	n.d.	0,97
TEM	1,59	n.d.	1,03	n.d.	n.d.	1,00

CAB – kabozantynib; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); n.d. – nie dotyczy; NIW – niwolumab; IPI – ipilimumab; PAZ – pazopanib; PFS – przeżycie wolne od progresji; SUN – sunitynib; TEM – temsyrolimus.

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy, krzywe ekstrapolowano poza czas trwania badań klinicznych (do końca horyzontu czasowego założonego w modelu). W celu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania do uzyskanych krzywych, dopasowano modele parametryczne, tj. model wykładniczy (eksponencjalny), Weibulla, log-logistyczny, log-normalny i Gompertza. W przypadku NMA, niemożliwe było sprawdzenie dopasowania uogólnionego rozkładu gamma, ze względu na niedostępność uogólnionej funkcji gamma w programie *WinBugs* (program wykorzystany w celu wygenerowania wyników NMA opartej na modelach parametrycznych). W celu określenia najlepszego dopasowania modelu do danych wykorzystano kryterium informacyjne DIC (ang. *Deviance Information Criterion*). W Tab. 10 podsumowano wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych.

Tab. 10. Statystyki DIC dla danych dotyczących OS i PFS.

Model	OS	PFS
Wykładniczy (eksponencjalny)	3119	4095
Weibulla	3116	4017
Log-normalny	3068	3795
Log-logistyczny	3079	3847
Gompertza	3095	3908

DIC – *Deviance Information Criterion*; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

W oparciu o ocenę wizualną, model Weibulla uznano za generujący najbardziej wiarygodną ocenę długoterminową w zakresie OS i wybrano go do analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano model log-normalny (najlepiej dopasowany model do danych) i model log-logistyczny (drugi najlepiej dopasowany model do danych). W zakresie PFS, w ramach analizy podstawowej uwzględniono najlepiej dopasowany do danych model, tj. model log-normalny. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie modelu log-logistycznego (drugi najlepiej dopasowany model). W przypadku testowania alternatywnych modeli parametrycznych dla poszczególnych subpopulacji, oprócz zmiany modelu w arkuszu „User_Inputs”, należy również zmienić model dopasowany do krzywej dla leku sunitynib (referencyjne ramię w przypadku analizy poszczególnych subpopulacji). Model dopasowany do danych z ramienia leku sunitynib zmieniany jest w arkuszu „Variables”, komórka G54 i G55 (domyślnie w przypadku ramienia sunitynibu uwzględniony jest model Weibulla w przypadku OS i log-normalny w przypadku PFS).

W Tab. 11 podsumowano testowane scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych do danych z badania CheckMate 9ER.

Tab. 11. Scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych – NMA-based HR.

Wariant analizy	Model dopasowany do danych OS	Model dopasowany do danych PFS	Uzasadnienie
Podstawowy	Weibulla	Log-normalny	Model generujący najbardziej wiarygodną długoterminową prognozę OS oraz model najlepiej dopasowany do danych PFS – najniższa wartość w zakresie statystyk DIC
Analiza wrażliwości	Log-logistyczny	Log-normalny	Drugi najlepiej dopasowany model do danych OS i model uwzględniony w analizie podstawowej dla PFS
	Log-normalny	Log-normalny	Pierwszy najlepiej dopasowany model do danych OS i model uwzględniony w analizie podstawowej dla PFS
	Weibulla	Log-logistyczny	Model uwzględniony w analizie podstawowej dla OS i drugi najlepiej dopasowany model do danych PFS

Wariant analizy	Model dopasowany do danych OS	Model dopasowany do danych PFS	Uzasadnienie
	Log-logistyczny	Log-logistyczny	Drugi najlepiej dopasowany model do danych OS i drugi najlepiej dopasowany model do danych PFS

DIC – Deviance Information Criterion; OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival).

W modelu uwzględniono również opcję zanikania korzyści terapeutycznych analizowanych terapii. Wyniki opublikowanej metaanalizy Shpilsky 2018, wykazały, że korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania immunoterapii (podawanej samodzielnie jak i w skojarzeniu) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, utrzymują się zarówno w trakcie trwania terapii jak i po przerwaniu leczenia. Zatem w analizie podstawowej przyjęto, że efekty leczenia utrzymują się w całym horyzoncie analizy (założenie to dotyczy wszystkich terapii dostępnych w modelu). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dwa scenariusze dotyczące zanikania korzyści terapeutycznych: natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych oraz stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych z okresem karencji po 12 miesiącach.

2.3.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia pojawiające się podczas leczenia (TEAE) i mające w ocenie eksperta klinicznego wpływ na zużycie zasobów. W przypadku połączenia kabozantynib + niwolumab oraz leku sunitynib częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników badania CheckMate 9ER (wykorzystano dane z datą odcięcia: czerwiec 2021 r.). Dla leku kabozantynib stosowanego w monoterapii źródłem danych o zdarzeniach niepożądanych było badanie CABOSUN [Choueiri 2018] natomiast dla połączenia niwolumab + ipilimumab badanie Checkmate 214 (publikacja Motzer 2022). Zdarzenia niepożądane dla leku pazopanib opracowano na podstawie danych przedstawionych w raporcie EPAR (*European public assessment report*) opublikowanym na stronie EMA [EPAR], natomiast w przypadku leku temsyrolimus – na podstawie wyników badania ARCC [Hudes 2007]. Źródła danych odnośnie do częstości występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto za autorami modelu.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów u których wystąpiło dane zdarzenie [%]					
	Kabozantynib + niwolumab N=320 CheckMate 9ER	Sunitynib N=320 CheckMate 9ER	Kabozantynib N=78 CABOSUN	Niwolumab + ipilimumab N=547 Checkmate 214	Pazopanib N=586 EPAR	Temsyrolimus N=208 ARCC
Zwiększona aktywność ALT	6,3%	2,5%	5,1%	-	5,5%	-
Zwiększona aktywność ASP	4,1%	1,3%	2,6%	-	3,4%	0,5%
Anemia	2,2%	5,9%	1,3%	0,5%	-	9,6%

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Odsetek pacjentów u których wystąpiło dane zdarzenie [%]					
	Kabozantynib + niwolumab N=320 CheckMate 9ER	Sunitynib N=320 CheckMate 9ER	Kabozantynib N=78 CABOSUN	Niwolumab + ipilimumab N=547 Checkmate 214	Pazopanib N=586 EPAR	Temsoyrolimus N=208 ARCC
Astenia	4,4%	3,4%	-	1,8%	1,4%	5,3%
Obniżony apetyt	1,9%	1,3%	5,1%	1,3%	1,0%	-
Obniżona liczba neutrofilii	0,3%	5,3%	0,0%	-	-	-
Biegunka	8,8%	4,7%	10,3%	3,8%	3,6%	0,5%
Zmęczenie	3,4%	5,6%	6,4%	4,4%	2,7%	-
Hiperglikemia	1,3%	1,6%	0,0%	-	-	5,3%
Nadciśnienie	15,0%	13,1%	28,2%	0,7%	5,8%	-
Hiponatremia	9,4%	6,3%	-	-	-	-
Hipofosfatemia	6,6%	1,3%	-	0,4%	0,3%	-
Podwyższona amylaza	5,3%	2,5%	-	-	-	-
Podwyższona lipaza	7,5%	5,0%	-	11,5%	0,9%	-
Erytrocytostezja dtoniowo-podeszwowa	7,8%	8,1%	7,7%	0,2%	1,2%	-
Białkomocz	3,8%	2,8%	-	0,5%	0,9%	-
Zatorowość płucna	5,3%	1,3%	-	-	0,7%	-
Zapalenie jamy ustnej	2,5%	2,5%	5,1%	0,0%	0,0%	0,5%
Małopłytkowość	0,6%	5,0%	-	0,0%	1,0%	0,5%
Spadek masy ciała	0,6%	0,0%	3,8%	0,7%	0,3%	0,5%

ALT – Aminotransferaza alaninowa; ASP - aminotransferaza asparaginianowa.

Przyjęto założenie, że czas trwania zdarzenia niepożądanego (w zakresie zmiany użyteczności stanu zdrowia) w analizowanym modelu wynosi 3,1 tygodnia – dane oszacowane na podstawie danych z poziomu pacjenta w badaniu CheckMate 9ER (data odcięcia: maj 2022). Biorąc pod uwagę, że nie jest możliwe, aby dokładnie oszacować czas trwania zdarzeń niepożądanych dla każdego komparatora (z powodu braku dostępu do danych z poziomu pacjenta), dla wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie przyjęto taką samą wartość. Powyższe założenie wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2019 roku, w których oceniano kabozantynib, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2019]. W modelu przyjęto, że średnia liczba epizodów AE doświadczanych przez pacjenta (niezależnie od stosowanego leczenia), wynosi 1,3 epizody. Niniejszą wartość ustalono na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta z badania CheckMate 9ER. W tabeli poniżej podsumowano dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych, przyjęte w analizowanym modelu.

Tab. 13. Dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane z badania CheckMate 9ER.

Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych	Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Liczba epizodów doświadczanych przez pacjenta
Zdarzenia 3/4 stopnia nasilenia	3,1 tyg.	1,3

2.4 Kolejne linie leczenia (II linia leczenia)

Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, mają możliwość przejścia do II linii leczenia. W kolejnych liniach leczenia (II linia leczenia) pacjenci mogą otrzymać: aksytynib, ewerolimus, niwolumab, kabozantynib lub BSC.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do poszczególnych terapii w II linii leczenia oszacowano w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych wykorzystane we wcześniejszej analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka nerkowokomórkowego. Powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2019]. Dane z 2019 uznano za aktualne, ze względu na fakt, że w 2019, w II linii leczenia dostępne były te same substancje co aktualne i ich udział w rynku był ustabilizowany. Ankieta z 2019 roku dotyczyła leku kabozantynib stosowanego w monoterapii, w związku z czym, zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów, część pacjentów po progresji w trakcie I linii leczenia lekiem kabozantynib, w II linii leczenia otrzymuje niwolumab. Niniejszy projekt dotyczy terapii skojarzonej kabozantynib + niwolumab, w związku z powyższym, w II linii leczenia pacjenci nie mogą otrzymać niwolumabu jak również kabozantynibu. Dane podane przez ekspertów w ankiecie z 2019 roku, przeskalowano do 100% z pominięciem terapii lekiem niwolumab.

W przypadku progresji choroby podczas stosowania leku temsyrolimus przyjęto, że pacjenci w II linii leczenia mogą otrzymać jedynie BSC (jest to zgodne z zapisami programu lekowego B.10., do II linii leczenia kwalifikowania są pacjenci z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, natomiast temsyrolimus należy do grupy inhibitorów kinazy mTOR). Z badania ankietowanego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [AWA kabozantynib 2019] wynikało, że pacjenci leczeni w I linii leczenia lekiem temsyrolimus, w II linii mogą otrzymać BSC (■) lub interferon (■). Zgodnie z danymi z aktualnego obwieszczenia (obwieszczenie z dnia 20.10.2023), interferon nie jest refundowany w leczeniu raka nerki. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie uwzględniono, że po progresji podczas leczenia lekiem temsyrolimus 100% pacjentów otrzyma w II linii BSC.

Szczegółowe wyniki badania przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska” w przedłożonym modelu ekonomicznym. W Tab. 14 podsumowano średnie odsetki oszacowane na podstawie odpowiedzi wszystkich ankietowanych ekspertów.

Tab. 14. II linia leczenia – odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej terapii.

Wyjściowa terapia	Terapie dostępne w II linii leczenia				
	Aksytynib	Niwolumab	Ewerolimus	Kabozantynib	BSC
Kabozantynib + niwolumab	■	■	■	■	■
Sunitynib	■	■	■	■	■
Pazopanib	■	■	■	■	■
Kabozantynib*	■	■	■	■	■

Wyjściowa terapia	Terapie dostępne w II linii leczenia				
	Aksytynib	Niwolumab	Ewerolimus	Kabozantynib	BSC
Niwolumab + ipilimumab*	■	■	■	■	■
Temsirolimus	■	■	■	■	■

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

* W przypadku niwolumabu + ipilimumabu oraz kabozantynibu uwzględniono takie same odsetki.

Na podstawie analizy danych z przytoczonych ankiet od ekspertów klinicznych w modelu przyjęto, że pacjenci oczekują 2,6 tygodnia na rozpoczęcie leczenia w II linii. Czasy leczenia poszczególnymi substancjami w II linii opracowano na podstawie danych przedstawionych w badaniach oraz raportach NICE – patrz Tab. 15. Czas leczenia lekami kabozantynib i ewerolimus, stosowanymi w II linii, opracowano na podstawie wyników badania METEOR [Choueiri 2015]. W powyższym badaniu, pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia potwierdzonej radiologicznie progresji) tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia. Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich. Pacjenci leczeni w ramach istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego, w przypadku wystąpienia progresji choroby, przerywają leczenie. W związku z powyższym, wykorzystanie danych z badania METEOR stanowi ograniczenie zastosowanego modelu, jednak było nieuniknione, z powodu braku innych danych (badanie METEOR, jest jedynym badaniem, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowania leku kabozantynib w II linii leczenia raka nerki).

Tab. 15. II linia leczenia – czas leczenia poszczególnymi substancjami.

Substancja	Średni czas leczenia w II linii [tygodnie]	Źródło
Aksytynib	31,54	NICE aksytynib
Niwolumab	23,90	ChPL Opdivo
Ewerolimus	■	METEOR, dane przekazane przez wnioskodawcę
Kabozantynib	■	METEOR, dane przekazane przez wnioskodawcę
BSC	10,07	Dane opracowane na podstawie mediany PFS raportowanej dla grupy pacjentów stosujących placebo (BSC) w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego w badaniu TARGET [Escudier 2007] oraz RECORD-1 [Motzer 2010]. Przyjęto wartość średnią.

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

2.5 Użyteczności

W przypadku analizy podstawowej w modelu uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate 9ER. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy

wartości użyteczności, zidentyfikowane w trakcie przeglądu systematycznego oraz testowane w analizie z 2019 roku, w której oceniano kabozantynib stosowany w monoterapii w I linii leczenia raka nerki [AWA kabozantynib 2019]. We wniosku z 2019 roku, w ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania TIVO-1 – wartości oszacowane przy pomocy EQ-5D. Wartości z TIVO-1, wykorzystano jako podstawowe wartości użyteczności również w submisji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG zaakceptowała TIVO-1 jako podstawowe źródło wartości użyteczności wykorzystanych w modelu. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy testowano m.in. wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania TIVO-1. Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w aneksie 1, wykonano własny przegląd wartości użyteczności. Większość publikacji zidentyfikowanych w trakcie przeglądu bazy PubMed stanowiły analizy ekonomiczne, w których autorzy samodzielnie oszacowali wartości użyteczności, bądź korzystali z istniejących wartości użyteczności zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury. Większość zidentyfikowanych wartości użyteczności dotyczyła konkretnych substancji, natomiast w modelu wartości użyteczności przypisano dla stanów zdrowia i były one takie same niezależnie od stosowanej terapii. Wyjątek stanowią publikacje: De Groot 2018, Kilonzo 2013 oraz Swinburn 2010, w których raportowano ogólne wartości użyteczności, bez ograniczenia do konkretnych substancji. W badaniu Swinburn 2010, autorzy oszacowali wartości użyteczności za pomocą bezpośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. metody handlowania czasem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], w przypadku wartości użyteczności preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, w związku z powyższym wartości użyteczności opublikowane w badaniu Swinburn 2010 odrzucono. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast wartości użyteczności raportowane w De Groot 2018 (pacjenci uwzględnieni w holenderskim rejestrze), Kilonzo 2013 (wartości użyteczności raportowane w submisji dla leku pazopanib złożonej do NICE [NICE 2011]) oraz w publikacji Mihajlović 2013 (wartości użyteczności raportowane w submisji dla leku sunitynib złożonej do NICE [NICE 2009]).

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 16.

Tab. 16. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Akronim	Wartość użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa		
CheckMate 9ER	Choroba bez progresji: 0,848 Progresja choroby: 0,832	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate 9ER (data odcięcia: maj 2022), w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.
Analiza wrażliwości		
TIVO-1 NICE STA	Choroba bez progresji: 0,726 Progresja choroby: 0,649	EQ-5D-3L, na podstawie wyników badania TIVO-1 (w badaniu TIVO-1, przed przystąpieniem do badania 30% pacjentów stosowało wcześniej leczenie systemowe oraz w powyższym badaniu 27% pacjentów

Akronim	Wartość użyteczności	Źródło
		z ramienia z lekiem tiwozanib oraz 34% pacjentów z ramienia z lekiem sorafenib miało korzystne rokowanie) [NICE 2017].
PAZO NICE STA	Choroba bez progresji: 0,700 Progresja choroby: 0,590	W przypadku choroby bez progresji, wartość użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania VEG105192 [Stenberg 2010], wyniki uzyskane z kwestionariusza EQ-5D. W przypadku progresji choroby na podstawie informacji przedstawionych w Remark 2008 i Parasuraman 2008 przyjęto, że w przypadku wystąpienia progresji następuje 15% redukcja wartości użyteczności [NICE 2011].
SUNI NICE STA	Choroba bez progresji: 0,690 Progresja choroby: 0,578	EQ-5D, przyjęto średnie wartości raportowane w submisji sunitynibu, tj. choroba bez progresji: 0,78 dla leków sunitynib/interferon/ bewacyzumab + interferon; progresja choroby: 0,71 dla leków sunitynib/interferon/ bewacyzumab + interferon [NICE 2009].
De Groot 2018	Choroba bez progresji: 0,760 Progresja choroby: 0,660	EQ-5D-5L [De Groot 2018].

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

W przypadku dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, w ramach analizy podstawowej przyjęto wartości raportowane w badaniu CheckMate 9ER. W ramach analizy wrażliwości testowano dekrementy użyteczności raportowane w badaniu Amdahl 2016 (dekrement raportowany dla AE w 3/4 stopniu nasilenia), dekrement użyteczności raportowany w badaniu Bensimon 2020 (dekrement raportowany dla AE 3+ stopnia nasilenia) i dekrement użyteczności raportowany w badaniu Li 2021 (dekrement raportowany dla AE 3+ stopnia nasilenia). Obie powyżej wymienione prace zidentyfikowano w trakcie przeglądu wartości użyteczności (patrz aneks 1).

Wartości dekrementów wykorzystanych w analizie podsumowano w Tab. 17.

Tab. 17. Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie.

Akronim	Dekrement użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa		
CheckMate 9ER	-0,0399	Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate 9ER, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.
Analiza wrażliwości		
Amdahl 2016	-0,2044	Dekrement użyteczności dla AE w 3/4 stopniu nasilenia, opracowany na podstawie danych z badania COMPARZ [Amdahl 2016].

Akronim	Dekrement użyteczności	Źródło
Bensimon 2020	-0,0570	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia nasilenia. Dekrement oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-426 (EQ-5D-3L) [KEYNOTE-426].
Li 2021	-0,0157	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia nasilenia. Dekrement oszacowano na podstawie publikacji Rini 2020.

Wraz ze wzrostem wieku, wartości użyteczności w populacji ogólnej ulegają obniżeniu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono opcję, która umożliwiała dostosowanie wartości użyteczności w zależności od wieku pacjentów. Poniżej zamieszczono wzór, który wykorzystano w celu dostosowania wartości użyteczności do wieku [Ara 2010].

$$\text{Użyteczność} = 0,9454933 + 0,0256466 \times \% \text{ męczyzn} - 0,0002213 \times \text{wiek} - 0,0000294 \times \text{Wiek}^2$$

Opcję z korektą użyteczności o wiek pacjentów uwzględniono w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty.

2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty

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

- zakupem leków [koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (kabozantynib, niwolumab, ipilimumab, sunitynib, pazopanib) oraz w II linii leczenia (kabozantynib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab, BSC)];
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- opieką paliatywną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystane we wcześniejszej analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka nerkowokomórkowego, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2019]. W modelu, wyniki dotyczące kosztów podzielono, w zależności od analizowanego stanu zdrowia, na koszty związane ze stanem przed progresją choroby (koszt substancji czynnych stosowanych w I linii, koszty ich podania, monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz koszty związane ze stanem po progresji choroby (koszt substancji stosowanych w II linii leczenia, koszty ich podania, monitorowania leczenia oraz koszt opieki terminalnej).

Koszt leku kabozantynib (cena bez RSS) przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (dane sprzedażowe NFZ za luty 2024 roku – dane przekazane przez NFZ). Dzięki wykorzystaniu powyżej wymienionych danych, oszacowano rzeczywiste koszty ponoszone na refundację komparatorów czy też leków stosowanych w 2.linii leczenia raka nerki. W przypadku leków stosowanych w refundacji aptecznej ich koszty oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundację poszczególnych substancji). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczony na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. luty 2024 roku. W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych

W przypadku szacowania kosztów terapii podawanych dożylnie w modelu dostępna była opcja tzw. *drug waste*, tj. szacowania kosztów niewykorzystanej części fiolki. Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentowi (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono opcji *drug waste*.

2.6.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia

2.6.1.1 Kabozantynib

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Cabometyx®:

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

Cenę zbytu netto preparatów Cabometyx® dla wariantu bez uwzględnienia RSS przyjęto w oparciu o dane z aktualnego obwieszczenia MZ.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecana dawka produktu leczniczego Cabometyx® stosowanego w skojarzeniu z lekiem niwolumab wynosi 40 mg raz na dobę. W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 20 mg na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień [ChPL Cabometyx®].

Wszystkie wnioskowane produkty lecznicze leku kabozantynib mają taką samą cenę. Wynika to z faktu, że dawkowanie leku nie opiera się na zdefiniowanej dawce dobowej (DDD). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie WHO [WHO DDD]) wartość DDD dla leku kabozantynib nie została zdefiniowana, ponieważ dawkowanie tego leku jest wysoce zindywidualizowane, a rozpiętość dawek terapeutycznych jest duża. W praktyce podstawą do szacowania jest zatem PDD (najczęściej stosowana dobową dawką leku), która niezależnie od dawki w tabletkach (20 mg, 40 mg) wynosi 1 tabl. na dobę. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, zmniejszenie stosowanej dawki nie wpływa na

koszty terapii lekiem kabozantynib. [REDACTED]

Ponadto zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, limit finansowania dla dawki 20 mg jest niższy niż dla dawki 40 mg (przy takiej samej cenie hurtowej brutto). Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności poszczególnych dawek, tj. w badaniu CheckMate 9ER, skuteczność obu dawek analizowano łącznie, tj. pacjenci dostawali jako główną dawkę 40 mg, a w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych mieli zredukowaną dawkę do 20 mg, analizy nie wykonywano oddzielnie dla dawki 40 mg i dla dawki 20 mg. W związku z powyższym, w modelu uwzględniono średni koszt obu dawek, ważony ich aktualnym udziałem w rynku [przyjęto średni udział poszczególnych dawek raportowany w latach 2018-2024 (dane z lutego za rok 2024), według danych DGL]. Szczegółowe obliczenia zawarto w arkuszu „Udział dawek kabozantynibu”, w załączonym modelu ekonomicznym. Udział oszacowano na 31% dla dawki 20 mg i 69% dla dawki 40 mg.

Oszacowanie cen i odpłatności leku kabozantynib przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Koszt preparatów Cabometyx® (bez RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena NFZ za 1 tabletkę* [PLN]
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Cena oszacowana z uwzględnieniem udziału poszczególnych dawek, tj. 31% dla dawki 20 mg i 69% dla dawki 40 mg, bez uwzględnienia intensywności dawkowania.

Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, że [REDACTED]

[REDACTED]. Oszacowania uwzględniające RSS przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Koszt preparatów Cabometyx® (z RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena NFZ za 1 tabletkę* [PLN]
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg, 40 mg, 60 mg	30 tabl.	■	■

* Cena bez uwzględnienia intensywności dawkowania.

2.6.1.2 Technologie opcjonalne

W Tab. 20 podsumowano dane dotyczące dawkowania uwzględnionych w ramach niniejszej analizy technologii opcjonalnych.

Tab. 20. Dawkowanie technologii opcjonalnych.

Terapia	Dawkowanie	Dawkowanie uwzględnione w modelu	Źródło
Niwolumab stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem	Zalecana dawka niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie. Stosowanie leku niwolumab należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby.	W ramach analizy podstawowej uwzględniono dawkowanie na poziomie 480 mg co 4 tygodnie (w praktyce pacjenci częściej stosują schemat, który wiąże się z rzadszą liczbą wizyt w szpitalu). W analizie wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem na poziomie 240 mg co 2 tygodnie	ChPL Cabometyx
Kabozantynib stosowany w monoterapii	Zalecana dawka leku kabozantynib wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	60 mg raz na dobę	ChPL Cabometyx

Terapia	Dawkowanie	Dawkowanie uwzględnione w modelu	Źródło
Niwolumab + ipilimumab	Zalecana dawka niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie.	Faza indukcji: niwolumab 3 mg/kg mc. + ipilimumab 1 mg/kg mc. Co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Faza podtrzymania: niwolumab 480 mg co 4 tygodnie w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem na poziomie 240 mg co 2 tygodnie	ChPL Opdivo
Sunitynib	Zalecana dawka leku sunitynib we wnioskowanym wskazaniu wynosi 50 mg/dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.	50 mg/dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa	ChPL Sutent
Pazopanib	Zalecana dawka leku pazopanib we wnioskowanym wskazaniu wynosi 800 mg/dobę.	800 mg/dobę	ChPL Votrient
Temsirolimus	Zalecana dawka leku temsirolimus we wnioskowanym wskazaniu wynosi 25 mg we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu.	25 mg raz w tygodniu we wlewie dożylnym	ChPL Torisel

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Koszt uwzględnionych technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych NFZ za luty 2024 roku – patrz Tab. 21. Koszt leku kabozantynib stosowanego w I linii leczenia, przyjęto na poziomie wnioskowanej ceny z RSS.

Tab. 21. Koszt technologii opcjonalnych według danych NFZ za luty 2024.

Substancja	Cena za mg [PLN]
Kabozantynib	■
Niwolumab	■
Ipilimumab	■

Substancja	Cena za mg [PLN]
Sunitynib	■
Pazopanib	■
Temsirolimus	■

* Cena za 1 tabletkę, cena wyznaczona na podstawie wnioskowanej ceny z RSS.

W celu uchwycenia ewentualnych przerw w dawkowaniu poszczególnych leków (przerwy wynikające np. z wystąpienia działań niepożądanych), w modelu uwzględniono intensywność dawkowania poszczególnych substancji. Intensywność dawkowania uwzględnionych technologii opcjonalnych podsumowano w Tab. 22.

Tab. 22. Intensywność dawkowania uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Substancja	Intensywność dawkowania	Źródło
Niwolumab stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem	■	Badanie CheckMate 9ER – dane przekazane przez wnioskodawcę.
Kabozantynib stosowany w monoterapii	94%	Badanie CABOSUN.
Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem	100%	Brak adekwatnych danych.
Ipilimumab	100%	Brak adekwatnych danych.
Sunitynib	■	Badanie CheckMate 9ER – dane przekazane przez wnioskodawcę.
Pazopanib	86%	Intensywność dawki leku pazopanib przyjęto na podstawie wyników badania COMPARZ, w którym 44% pacjentów miało przerwę w dawkowaniu trwającą 7 dni lub dłużej lub redukcję dawki (również 44% pacjentów) [NICE 2010].
Temsirolimus	92%	Intensywność dawki leku przyjęto na podstawie wyników badania ARCC, w którym 23% pacjentów wymagało redukcji dawki [Hudes 2007].

2.6.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia

Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, mają możliwość przejścia do II linii leczenia. W kolejnych liniach leczenia (II linia leczenia) pacjenci mogą otrzymać: aksytynib, ewerolimus, niwolumab, kabozantynib lub BSC. Aksytynib, kabozantynib i niwolumab refundowane są w ramach programu lekowego B.10., natomiast ewerolimus od maja 2023

refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Koszt BSC omówiono w oddzielnym rozdziale (rozdział 2.6.3).

W Tab. 23 podsumowano dane dotyczące dawkowania uwzględnionych w ramach niniejszej analizy substancji stosowanych w II linii leczenia.

Tab. 23. Dawkowanie substancji stosowanych w II linii leczenia.

Terapia	Dawkowanie	Dawkowanie uwzględnione w modelu	Źródło
Niwolumab	Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie.	W ramach analizy podstawowej uwzględniono dawkowanie na poziomie 480 mg co 4 tygodnie (w praktyce pacjenci częściej stosują schemat, który wiąże się z rzadszą liczbą wizyt w szpitalu). W analizie wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem na poziomie 240 mg co 2 tygodnie	ChPL Opdivo
Kabozantynib	Zalecana dawka leku kabozantynib wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	60 mg raz na dobę	ChPL Cabometyx
Aksyтынib	Zalecana dawka leku aksyтынib we wnioskowanym wskazaniu wynosi 5 mg/2 x dobę.	5 mg/2 x dobę	ChPL Inlyta
Ewerolimus	Zalecana dawka leku ewerolimus we wnioskowanym wskazaniu wynosi 10 mg/dobę.	10 mg/dobę	ChPL Afinitor

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Koszt uwzględnionych substancji oszacowano na podstawie danych NFZ za luty 2024 roku – patrz Tab. 24. Koszt leku kabozantynib stosowanego w II linii leczenia, przyjęto na poziomie wnioskowanej ceny z RSS.

Tab. 24. Koszt substancji stosowanych w II linii leczenia według danych NFZ za luty 2024.

Substancja	Cena za mg [PLN]
Kabozantynib	██████
Niwolumab	██████
Aksytynib	██████
Ewerolimus	██████

* Cena za 1 tabletkę, cena wyznaczona na podstawie wnioskowanej ceny z RSS.

Intensywność dawkowania w przypadku substancji stosowanych w II linii leczenia uwzględniono jedynie w przypadku kabozantynibu. W przypadku pozostałych substancji nie dysponowano danymi umożliwiającymi oszacowania intensywności dawkowania. Intensywność dawkowania przyjęto za autorami modelu. Intensywność dawkowania uwzględnionych substancji podsumowano w Tab. 25.

Tab. 25. Intensywność dawkowania substancji stosowanych w II linii leczenia.

Substancja	Intensywność dawkowania	Źródło
Kabozantynib	94%	Badanie CABOSUN.
Niwolumab	100%	Brak adekwatnych danych.
Aksytynib	100%	Brak adekwatnych danych.
Ewerolimus	100%	Brak adekwatnych danych.

2.6.3 Koszt BSC

Z badania ankietowego wykorzystanego we wcześniejszej analizie z 2019 roku – dane zweryfikowane przez AOTMiT w AWA [AWA kabozantynib 2019], wynika, że w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- hospitalizacje:
 - onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia;
 - ortopedia;
- radioterapia paliatywna;
- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych;
- farmakoterapia:
 - antybiotykoterapia;
 - analgetyki.

W Tab. 26 przedstawiono całkowity koszt ponoszony na BSC z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów w zakresie BSC przyjęto na podstawie danych z ankiety (dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystane we wcześniejszej analizie z 2019 roku, która dotyczyła I linii leczenia raka

nerkowokomórkowego, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA kabozantynib 2019].

Tab. 26. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego.

Kategoria	Rodzaj	Koszt miesięczny [PLN]	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Całkowity koszt BSC – koszt miesięczny [PLN]
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Onkolog, kardiolog, diabetolog	74,36	■	■
Hospitalizacje	Onkologia, choroby wewnętrzne, chirurgia, urologia	6 708,00	■	■
	Ortopedia	4 962,54	■	
Radioterapia paliatywna	-	5 148,95	■	■
Farmakoterapia	Antybiotykoterapia – cyprofloksacyna	■	■	
	Analgetyki – morfina, fentanyl	■	■	
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Koncentrat krwinek czerwonych	1 125,45	■	■

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

2.6.3.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z konsultacji u onkologa (■) (■ pacjentów) oraz kardiologa (■) i diabetologa (■).

Wizyty u kardiologa i onkologa zostały wymienione jedynie w ankiecie wypełnionej przez jednego eksperta. Wszystkie rodzaje ambulatoryjnej opieki specjalistycznej uwzględnione w wynikach badania ankietowego rozpatrywano łącznie (tj. założono, że wizyty u onkologa, diabetologa oraz kardiologa generują takie same koszty). Zgodnie z załącznikiem nr 5a do zarządzenia nr 2/2024/DSOZ Prezesa NFZ, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-11 (świadczenia specjalistyczne 1-go typu) – patrz Tab. 27.

Tab. 27. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt specjalistycznych.

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00	1,69**	74,36

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
-------------------	--------------	------------------	----------------------	-----------------------

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw; ** Średnia wartość z wyceny punktu dla wizyt specjalistycznych u onkologa, diabetologa i kardiologa.

2.6.3.2 Hospitalizacje

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC wymagają hospitalizacji na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii, urologii (■ ■ ■ pacjentów) oraz ortopedii (■ ■ ■ pacjentów).

Założono, że hospitalizacje w zakresie onkologii, chorób wewnętrznych oraz chirurgii rozliczane są w ramach grupy L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych (zdarzenie – C64 nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej). Hospitalizacje w zakresie ortopedii rozliczane są natomiast w ramach następujących grup (zdarzenie – C79.5 wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego):

- H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni;
- H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni;
- H89 – Choroby niezapalne kości i stawów.

Wartość hospitalizacji w grupie opracowano na podstawie danych przedstawionych w załączniku nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ oraz danych raportowanych w statystykach JGP – patrz Tab. 28.

Tab. 28. Koszt hospitalizacji.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu** [PLN]	Wartość hospitalizacji uwzględniona w analizie [PLN]
Hospitalizacje na oddziale onkologii, chorób wewnętrznych, chirurgii, urologii				
L08 – Nowotwory nerek i dróg moczowych	n.d.	3 900,00	1,72	6 708,00
Hospitalizacje na oddziale ortopedii				
H56C – Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	1 890	7 09,00	1,72	4 962,54
H56D – Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	2 459	1 771,00	1,72	
H89 – Choroby niezapalne kości i stawów	23 089*	3 182,00	1,72	

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; n.d. – nie dotyczy.

* W 2022 roku grupa była podzielona na dwie, tj. H89C – Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni i H89D – Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni. Zsumowano obie grupy; ** Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].

2.6.3.3 Radioterapia paliatywna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC wymagają radioterapii paliatywnej (■ pacjentów).

Koszt radioterapii paliatywnej oparto na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1d do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ – patrz Tab. 29.

Tab. 29. Koszt radioterapii paliatywnej.

Numer procedury NFZ	Opis	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551,00	1,45	5 148,95

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.6.3.4 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC mają wykonywane przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (■ pacjentów).

Założono, że pacjenci wymagają przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Koszt takiego przetoczenia oparto na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ. Ponadto sumowana jest ona z procedurą NFZ nr 5.52.01.0001464 (hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin) – dane z załącznika nr 1b do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ. Koszt ponoszony na przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych podsumowano w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
5.53.01.0001 512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	2	195	1,695	661,05
5.52.01.0001 464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	-	270	1,72**	464,40
Suma (koszt przetoczenia koncentratu krwinek + koszt hospitalizacji) [PLN]					1 125,45

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
---------------------	------	--	------------------	----------------------	-----------------------

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw; ** Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].

2.6.3.5 Farmakoterapia

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC w zakresie farmakoterapii stosują antybiotykoterapię (cyprofloksacyną – ■ pacjentów) oraz analgetyki (■ pacjentów – założono, że ■ pacjentów stosuje morfinę, a ■ stosuje fentanyl). Koszt produktów leczniczych zawierających morfinę, fentanyl bądź cyprofloksacynę oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za luty 2024. W przypadku preparatów, które refundowane są w kilku odpłatnościach (np. morfina, która w przypadku wskazania: nowotwory złośliwe refundowana jest przy odpłatności: bezpłatna do limitu finansowania, natomiast we wskazaniu: wszystkie zarejestrowane wskazaniach na dzień wydania decyzji/neuralgia popółpaścowa refundowana jest przy odpłatności ryczałtowej) ich koszt wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w aktualnym obwieszczeniu MZ (w danych sprzedażowych NFZ uwzględnione są obie formy odpłatności).

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ankiecie przyjęto, że pacjenci z RCC stosują średnią dawkę dobową morfiny na poziomie 100 mg w przypadku morfiny stosowanej doustnie oraz 30 mg w przypadku morfiny podawanej pozajelitowo (leczenie ciągłe) oraz jedną dawkę dobową fentanylu (leczenie ciągłe).

Szczegółowe nazwy preparatów uwzględnionych w ramach poszczególnej grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu, zakładka: „Dane kosztowe Polska”. W Tab. 31 podsumowano koszty farmakoterapii ponoszone w ramach BSC.

Tab. 31. Koszt farmakoterapii w BSC.

Nazwa substancji	% pacjentów stosujących daną formę leczenia	Dawka dobową (mg)/liczba DDD*	Czas trwania leczenia (dni)	Całkowity koszt leczenia [PLN]
Cyprofloksacyna	■	1 000	7	■
Morfina podawana doustnie	■	100	30	■
Morfina podawana pozajelitowo		30	30	
Fentanyl		1	30	
Całkowity koszt ponoszony na farmakoterapię w BSC (koszt miesięczny) [PLN]				■

Nazwa substancji	% pacjentów stosujących daną formę leczenia	Dawka dobową (mg)/liczba DDD*	Czas trwania leczenia (dni)	Całkowity koszt leczenia [PLN]
------------------	---	-------------------------------	-----------------------------	--------------------------------

DDD – definiowana dawka dobową (ang. *define daily dose*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)

* W przypadku fentanylu w powyższej tabeli przedstawiono liczbę dawek dobowych.

2.6.4 Koszt podania leczenia

Koszty podania leczenia uwzględniono jedynie w przypadku leczenia lekiem ipilimumab, niwolumab oraz lekiem temsyrolimus, które zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, są podawane w infuzji dożylniej [ChPL Yervoy, ChPL Opdivo, ChPL Torisel]. Pozostałe leki uwzględnione w analizie stosowane są doustnie. W przypadku podawania leczenia terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab koszt podania leczenia w modelu uwzględniony jest osobno dla fazy indukcji (fazy skojarzenia) oraz fazy podtrzymującej (fazy opartej na monoterapii lekiem niwolumab).

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że wszystkie podania leku ipilimumab, niwolumab i temsyrolimus realizowane są w trybie hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu i hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu mają jednakowy koszt). Procedurze hospitalizacji związanej z wykonaniem programu oraz procedurze hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu przypisane są odpowiednio świadczenia 5.08.07.0000001 oraz 5.08.07.0000003, które wycenione w oparciu o dane raportowane w załączniku nr 1k do zarządzenia Nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ. Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszty podania leczenia.

Substancja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Ipilimumab, niwolumab i temsyrolimus	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,64	798,22
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003			

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.6.5 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia (zarówno w I jak i II linii leczenia) oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego B.10 leczenia pacjentów z rakiem nerki – procedura nr 5.08.08.0000016 (Diagnostyka w programie leczenia raka nerki) – załącznik

nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia Nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ – patrz Tab. 33.

W ramach I/II linii leczenia, oprócz substancji czynnych stosowanych w programie lekowym B.10, pacjenci mogą zastosować w I linii sunitynib i w II linii ewerolimus, które nie są refundowane w ramach programu B.10 (refundacja w ramach katalogu chemioterapii) oraz BSC. W analizowanym modelu, wszystkim pacjentom, u których wystąpiła progresja podczas leczenia w I linii, przypisywany jest taki sam koszt monitorowania leczenia po progresji choroby, tj. zarówno pacjenci stosujący substancje refundowane w ramach programu B.10 jak i pacjenci stosujący sunitynib/ewerolimus/BSC, mają przypisany koszt monitorowania leczenia w programie lekowym B.10.

Tab. 33. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.

Opis procedury	Numer procedury	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	5.08.08.0000016	3 199,00	1,64	5 246,36

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.6.6 Koszt opieki terminalnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 61% oraz 39% na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 5/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia – sprawozdanie za IV kwartał 2023 roku.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 41/2024/DSOZ. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 5/2024/IV. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum przedstawiono w Tab. 34.

Ze względu na przyjęte założenia w zakresie szacowania kosztów opieki terminalnej, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pominięto uwzględnienie kosztów ponoszonych na opiekę terminalną.

Tab. 34. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum domowego					61%
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego					39%
Liczba dni w hospicjum domowym					66
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					34
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					99,27
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					807,72
Całkowity koszt ponoszony na opiekę terminalną [PLN]					14 500,95

2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ odsetka pacjentów) zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) 3. i 4. stopnia, doświadczanych przez pacjentów przyjmujących skojarzenie kabozantynib + niwolumab lub technologie opcjonalne. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.4. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów oraz informacje przedstawione w załączniku 1a do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu. Założono, że wszystkie zdarzenia wymagające hospitalizacji, zostaną wyleczone w trakcie jej trwania. W modelu nie uwzględniono kosztów następujących zdarzeń niepożądanych: hiponatremia, hipofosfatemia, zwiększona aktywność ALT i ASP, białkomocz oraz podwyższona lipaza i amylaza, pomimo że wystąpiły one u powyżej 5% pacjentów. Związane jest to z faktem, że najczęściej nie wymagają one specyficznego leczenia, a koszty ponoszone na ich leczenie zostały już uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia (m.in regularne wykonywanie morfologii krwi, oznaczanie aktywności enzymów wątrobowych jest uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia w programie lekowym B.10.).

W Tab. 35 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP. Zgodnie z wynikami ankiety (ankieta wypełniona do projektu oceny leku kabozantynib z 2019

roku), w przypadku anemii wszyscy chorzy (100%) z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia wymagający hospitalizacji mają wykonywane przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (patrz szczegółowe informacje w podrozdziale „Anemia”). W przypadku leczenia małopłytkowości uwzględniono, że pacjenci mają przetaczane płytki krwi (patrz szczegółowe informacje w podrozdziale „Małopłytkowość”). Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia i astenii założono, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę, tj. uwzględniono koszt świadczenia W11 – świadczenia specjalistyczne 1-go typu – na podstawie informacji raportowanych w zarządzeniu 2/2024/DSOZ, załącznik 5a. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych w ramach kosztów ich leczenia uwzględniono jedynie koszty ponoszone na hospitalizację (zgodnie z informacjami zawartymi w zarządzeniu nr 37/2024/DSOZ).

Tab. 35. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Anemia	S05 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 10 dni	38 826	9 862	1,72	9 508,70**
	S06 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 1 dnia	55 009	2 988		
	S07 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony < 2 dni	18 218	417		
Astenia	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną				74,36
Biegunka	K26 – zaburzenia wodno-elektrolitowe	n.d.	2 957	1,72	5 086,04
Zatorowość płucna	D16 – zator płucny	n.d.	4 724	1,72	8 125,28
Hiperglikemia	K59 – inne choroby układu wydzielania wewnętrznego	n.d.	1 595	1,72	2 743,40
Nadciśnienie	E86 – nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	511	5 612	1,72	5 113,80
	E87 – ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	962	3 786		
	E88 – nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	20 072	2 867		
Neutropenia	S05 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 10 dni	38 826	9 862	1,72	8 517,12
	S06 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 1 dnia	55 009	2 988		
	S07 – zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony < 2 dni	18 218	417		
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	I49 – łagodne choroby dermatologiczne	n.d.	1 594	1,72	2 741,68
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Brak kosztów				

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Brak kosztów				
Zmniejszony apetyt	K27 - zaburzenia odżywienia	n.d.	2 957	1,72	5 086,04
Zmęczenie	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną				74,36
Zwiększona amylaza	Brak kosztów				
Proteinuria	Brak kosztów				
Zapalenie jamy ustnej	C57 - inne choroby gardła, uszu i nosa	n.d.	1 299	1,72	2 234,28
Małopłytkowość	Przetoczenie płytek krwi				1 781,45
Spadek masy ciała	K27 - zaburzenia odżywienia	n.d.	2 957	1,72	5 086,04
Hiponatremia	Brak kosztów				
Hipofosfatemia	Brak kosztów				
Zwiększona lipaza	Brak kosztów				

JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; n.d. – nie dotyczy.

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw; ** Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].; ** Uwzględniono koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

2.6.7.1 Anemia

W przypadku anemii, wszyscy hospitalizowani pacjenci mają przetaczany koncentrat krwinek czerwonych. Zgodnie z wynikami badania ankietowego, pacjenci z anemią w 3. stopniu nasilenia wymagają przetoczenia 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, natomiast pacjenci z anemią w 4. stopniu nasilenia – 4 jednostek. W analizie przyjęto wartość średnią 3 jednostki. Koszt przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0001512 – załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ – patrz Tab. 36.

Tab. 36. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w przypadku pacjentów z anemią.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	3	195	1,695	991,58

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia.

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.6.7.2 Małopłytkowość

W przypadku leczenia małopłytkowości, przyjęto, że pacjenci mają przetaczaną 1 jednostkę płytek krwi. Koszt przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0001515 – załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ – patrz Tab. 37.

Tab. 37. Koszt przetoczenia płytek krwi w przypadku pacjentów z małopłytkowością.

Numer procedury NFZ	Opis	Średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1	1 051	1,695	1 781,45

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia.

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

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

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości – zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 38. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- uwzględnienie korekty połowy cyklu;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia, tj. źródło danych z zakresu skuteczności leczenia, modele parametryczne dla krzywej OS i PFS, sposób modelowania czasu trwania leczenia, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- źródło danych odnośnie do wartości użyteczności dla stanu: brak progresji oraz progresja choroby, uwzględnienie opcji korekty wartości użyteczności o wiek pacjentów;
- źródło danych odnośnie do dekrementów użyteczności dla zdarzeń niepożądanych;
- koszty ponoszone na opiekę terminalną;
- schemat dawkowania niwolumabu;
- krzywa do której odniesiono wartości HR uzyskane dla porównania kabozantynibu + niwolumabu z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi;
- źródło danych z zakresu skuteczności pazopanibu;
- horyzont analizy;
- typ analizy.

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

Tab. 38. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytocznymi AOTMiT 2016, rozdział 1,6
B	Korekta połowy cyklu	Uwzględnienie korekty	Brak korekty	Rozdział 2.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C1	Źródło danych z zakresu skuteczności leczenia dla porównania kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Dane z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem wspólnego dopasowania [w modelu ekonomicznym opcja opisana jako 9 ER study-based (jointly fitted)]	Dane z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem oddzielnego dopasowania [w modelu ekonomicznym opcja opisana jako 9 ER study-based (independently fitted)]	W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem wspólnego dopasowania, natomiast w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie oddzielnego dopasowania oraz wykorzystania jako źródła danych z zakresu skuteczności współczynników HR, rozdział 2.3.2
C2			Wykorzystanie wartości HR dla OS i PFS odniesionych do krzywej dla sunitynibu (modelu ekonomicznym opcja opisana jako NMA-based HR)	
C3	Czas trwania leczenia dla porównania kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Wykorzystanie krzywej PFS z badania CheckMate 9ER	Wykorzystanie krzywej ToT z badania CheckMate 9ER	W analizie podstawowej, w przypadku wszystkich uwzględnionych technologii opcjonalnych, przyjęto, że PFS = czas trwania leczenia. W ramach analizy wrażliwości, jedynie w przypadku porównania z sunitynibem uwzględniono krzywą ToT z badania CheckMate 9ER, rozdział 2.3.2.2
C4	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Korzyści terapeutyczne utrzymują się w całym horyzoncie analizy	Natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych	Wyniki opublikowanej metaanalizy Shpilsky 2018, wykazały, że korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania immunoterapii (podawanej samodzielnie jak i w skojarzeniu) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, utrzymują się zarówno w trakcie trwania terapii jak i po przerwaniu leczenia. Zatem w analizie podstawowej przyjęto, że efekty leczenia utrzymują się w całym horyzoncie analizy (założenie to dotyczy wszystkich terapii dostępnych w modelu). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie opcji zanikania korzyści terapeutycznych, rozdział 2.3.3
C5			Stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych	
D1	Modele parametryczne dla krzywej OS, PFS	PFS: Log-normalny OS: Weibulla	PFS: Log-normalny OS: Log-logistyczny	W ramach analizy wrażliwości testowano inne modele parametryczne, które również dawały jedno z lepszych dopasowań do dostępnych danych, rozdział 2.3.2, 2.3.3
D2			PFS: Uogólniony gamma OS: Weibulla	
D3			PFS: Log-normalny OS: Log-normalny	
D4			PFS: Uogólniony gamma OS: Log-logistyczny	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D5			PFS: Uogólniony gamma OS: Log-normalny	
D6			PFS: Log-logistyczny OS: Weibulla	
D7			PFS: Log-logistyczny OS: Log-logistyczny	
E1	Wartości użyteczności	Użyteczności skorygowane o wiek pacjentów	Brak korekty wartości użyteczności w oparciu o wiek pacjentów	Użyteczność stanu zdrowia pacjentów spada wraz z wiekiem – opcja uwzględniona w ramach analizy podstawowej, w ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty wartości użyteczności w oparciu o wiek pacjentów, rozdział 2.5
E2		Wartości użyteczności dla stanu: choroba bez progresji i progresja choroby: Badanie CheckMate 9ER	Badanie TIVO-1	W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania CheckMate 9ER, w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości zidentyfikowane w trakcie przeglądu, rozdział 2.5
E3			Submisja złożona do NICE dla pazopanibu, Pazo NICE STA	
E4			Submisja złożona do NICE dla sunitynibu, Suni NICE STA	
E5			Badanie De Groot 2018	
E6		Dekrement użyteczności w przypadku wystąpienia AE: Badanie CheckMate 9ER	Badanie Amdahl 2016	W analizie podstawowej, przyjęto wartość użyteczności opracowane na podstawie wyników badania CheckMate 9ER, w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości zidentyfikowane w trakcie przeglądu, rozdział 2.5
E7			Badanie Bensimon 2020	
E8			Badanie Li 2021	
F	Koszty opieki terminalnej	Uwzględnienie kosztów opieki terminalnej	Brak kosztów opieki terminalnej	Testowanie wpływu kosztów opieki terminalnej na wartość ICUR, rozdział 2.6.6
G	Dawkowanie niwolumabu	Dawkowanie w I i II linii leczenia: 480 mg co 4 tygodnie.	Dawkowanie w I i II linii leczenia: 240 mg co 4 tygodnie.	W aktualnym PL dopuszczone są oba schematy dawkowania niwolumabu, rozdział 2.6.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H	Krzywa OS i PFS do której odniesiono HR z porównania pośredniego	HR dla komparatorów odniesiony do krzywej sunitynibu z badania CheckMate 9ER	HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER	Jako ramię referencyjne w analizie podstawowej uwzględniono sunitynib (sunitynib stanowił technologię opcjonalną uwzględnioną w kilku badaniach dla komparatorów, tj. bezpośrednie porównanie uwzględnionych komparatorów vs sunitynib). W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie kabozantynibu + niwolumabu jako ramienia referencyjnego, rozdział 2.3.3
I	Źródło danych z zakresu skuteczności pazopanibu	Wyniki badania COMPARZ, badanie dla pazopanibu stosowanego w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego (NMA-based HR)	Skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu (opcja w modelu: jako główne źródło danych uwzględniono dane z badania CheckMate 9ER wspólnie dopasowanie, a w miejsce kosztów terapii lekiem sunitynib podstawiono koszt miesięcznej terapii lekiem pazopanib)	W submisji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG uznała, że sunitynib i pazopanib powinny być traktowane jako równoważne pod względem skuteczności i w przypadku porównywania z lekiem pazopanib zaleciła wówczas wykorzystanie danych z badania CABOSUN (badanie w którym oceniano monoterapię lekiem kabozantynib stosowanym w I linii leczenia raka nerki), rozdział 2.3.3
J	Horyzont analizy	Dożywotni	4 lat	Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont zgodny z czasem obserwacji w badaniu CheckMate 9ER, rozdział 1.6.
K	Typ analizy	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza minimalizacji kosztów vs niwolumab + ipilimumab	W związku z wynikami analizy klinicznej otrzymanymi w porównaniu kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab i vs kabozantynib.
L			Analiza minimalizacji kosztów vs kabozantynib	

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); DIC – *Deviance Information Criterion*; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ToT – czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*).

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce L60 w arkuszu *Analysis*): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla

tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. 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 ICUR, obecnie 190 380 PLN).

W Tab. 39 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 39. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	Liczba epizodów AE doświadczanych przez pacjenta, wiek pacjentów
Beta	Wartości użyteczności dla stanów: brak progresji oraz progresja choroby
Gamma	Koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach I linii leczenia, koszty monitorowania leczenia

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

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, 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 w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

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

Natomiast w przypadku przypisania lekom sunitynib/pazopanib/kabozantynib/niwolumab + ipilimumab/temsyrolimus skuteczności połączenia kabozantynib + niwolumab oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla połączenia kabozantynib + niwolumab, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.9.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko jedno badanie obserwacyjne: Hilser 2023, w przypadku którego mediana czasu obserwacji wyniosła 8,3 miesiąca – krócej niż czas trwania badania CheckMate 9ER. W związku z powyższym, badania Hilser 2023 nie można wykorzystać w zakresie walidacji wyników w ocenianym modelu ekonomicznym. Nie zidentyfikowano żadnych długoterminowych badań obserwacyjnych, w których oceniano połączenie kabozantynib + niwolumab stosowane we wnioskowanej populacji pacjentów [AEK Cabometyx], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2021 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące połączenie leków kabozantynib i niwolumab i dowodzące jego skuteczności. W tym samym roku skojarzenie umieszczono w wytycznych klinicznych dużych organizacji europejskich i amerykańskich. Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

2.9.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych, w których oceniano połączenie leków kabozantynib i niwolumab stosowane w I linii leczenia raka nerki. We wszystkich analizach uwzględniono porównanie leku kabozantynib + niwolumab vs sunitynib. Dodatkowo w ramach jednej zidentyfikowanej analizy uwzględniono porównanie ze skojarzeniem niwolumab + ipilimumab. We wszystkich zidentyfikowanych analizach ekonomicznych uwzględniono dane z badania CheckMate 9ER ze starszą datą odcięcia danych, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono najnowsze wyniki badania, tj. z datą odcięcia z maja 2022 roku.

W ramach wszystkich zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib oraz wiąże się z przyrostem QALY. W ramach analizy Li 2021b wykazano dodatkowo, że leczenie lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab jest droższe od leczenia lekiem niwolumab skojarzonym z lekiem ipilimumab oraz wiąże się z przyrostem QALY. Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

3 Wyniki

3.1 Pacjenci z pośrednim rokowaniem

3.1.1 Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib

3.1.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 40 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib o [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,787.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

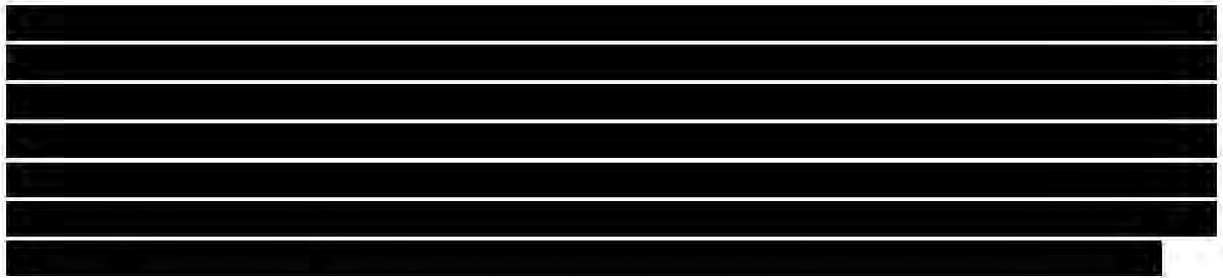
[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, pośrednie rokowanie.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib
Efekty (QALY)	3,837	3,050	0,787
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Sunitynib	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	██████	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	██████	█	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████



Wyniki analizy wrażliwości dla porównania połączenia leków kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib przedstawiono w Tab. 41 i Tab. 42.

Tab. 41. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowy 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SUN – sunitynib; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

Tab. 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowy 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	SUN	Różnica	CAB + NIW	SUN	Różnica				
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SUN – sunitynib; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

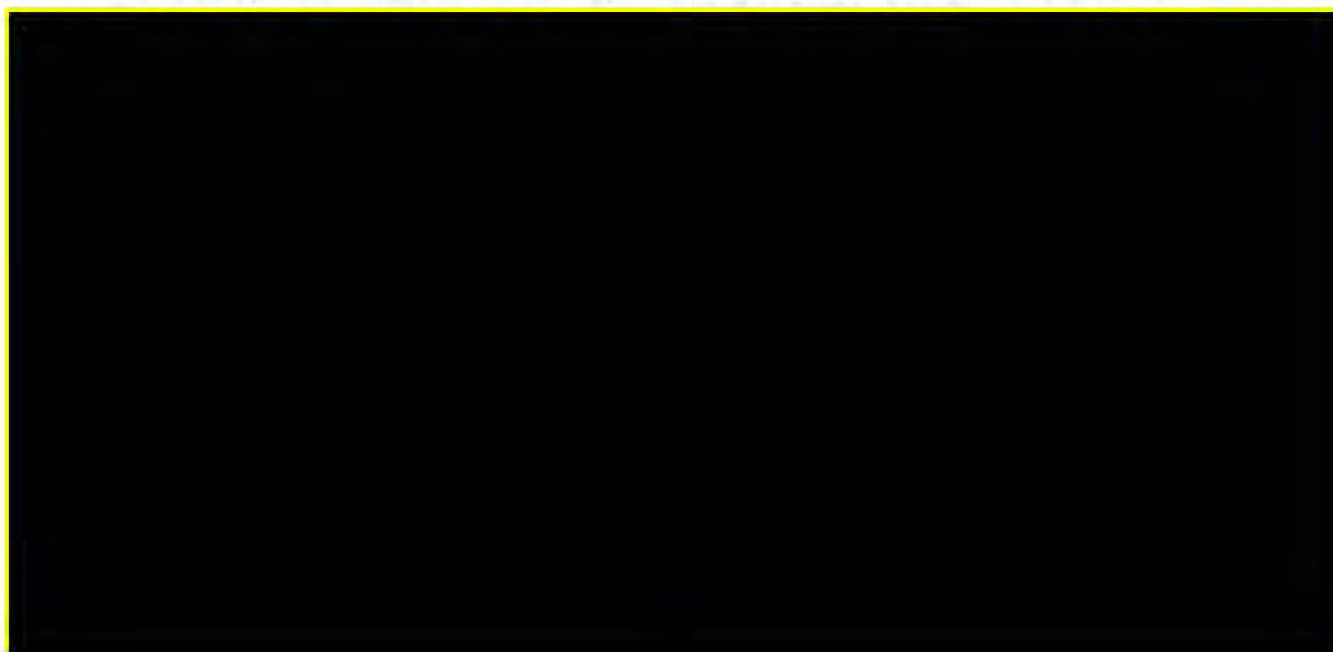
3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 9 i Rys. 10 w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 11 i Rys. 12 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia lekiem sunitynib, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną w porównaniu z leczeniem lekiem sunitynib jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i uwzględnienia RSS.

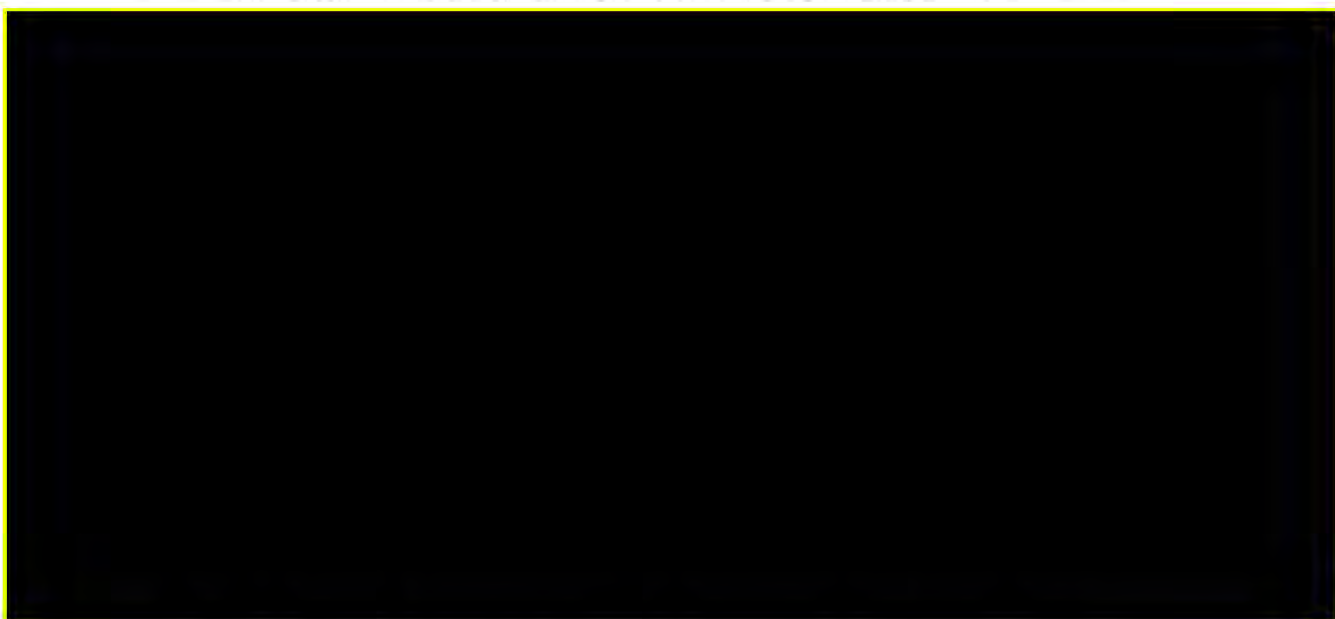
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.



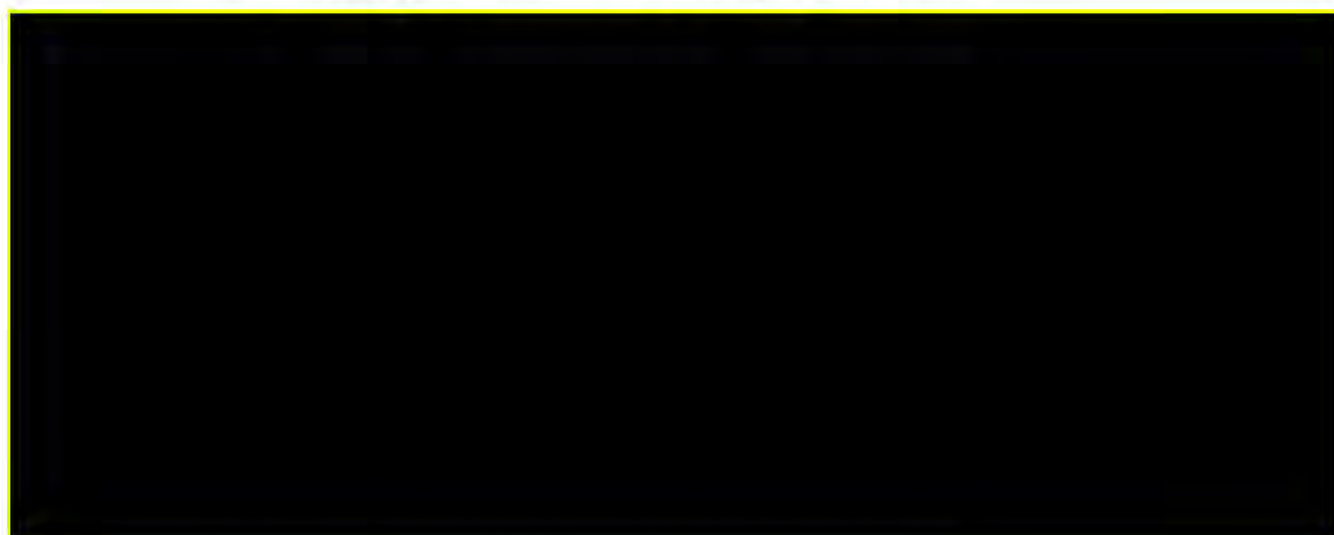
Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.



Rys. 11 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.



Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS.

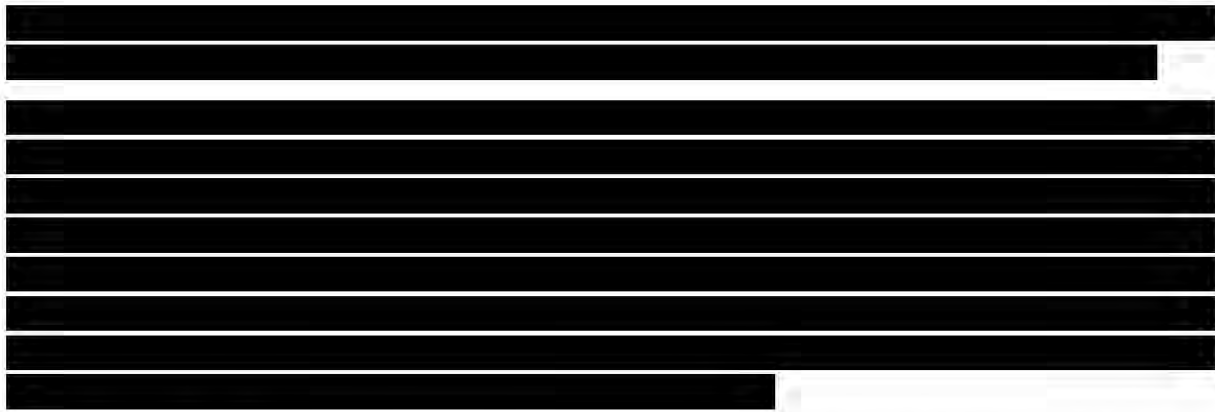


3.1.2 Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib

3.1.2.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 43 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie terapią skojarzoną kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem pazopanib o [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,538.

[REDACTED]
[REDACTED]



Tab. 43. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, pośrednie rokowanie.


Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Pazopanib	Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib
Efekty (QALY)	3,937	3,399	0,538
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████████	████████	████████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	████████	████████	████████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	████████	█	████████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	████████	████████	████████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	████████	████████	████████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	████████	████████	████████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	████████

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Pazopanib	Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	██████	█	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	██████	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)

3.1.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie połączeniem leków kabozantynib + niwolumab pozostaje droższe od leczenia lekiem pazopanib, ale niemal zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,000 (scenariusze K i L, w których testowano zrównanie efektów komparatora z interwencją) do 0,787 (scenariusz I, w którym testowano skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu).

A large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring the content of the table.A second large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring the content of the table.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab z lekiem pazopanib przedstawiono w Tab. 44 i Tab. 45.

Tab. 44. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); PAZ – pazopanib; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

Tab. 45. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

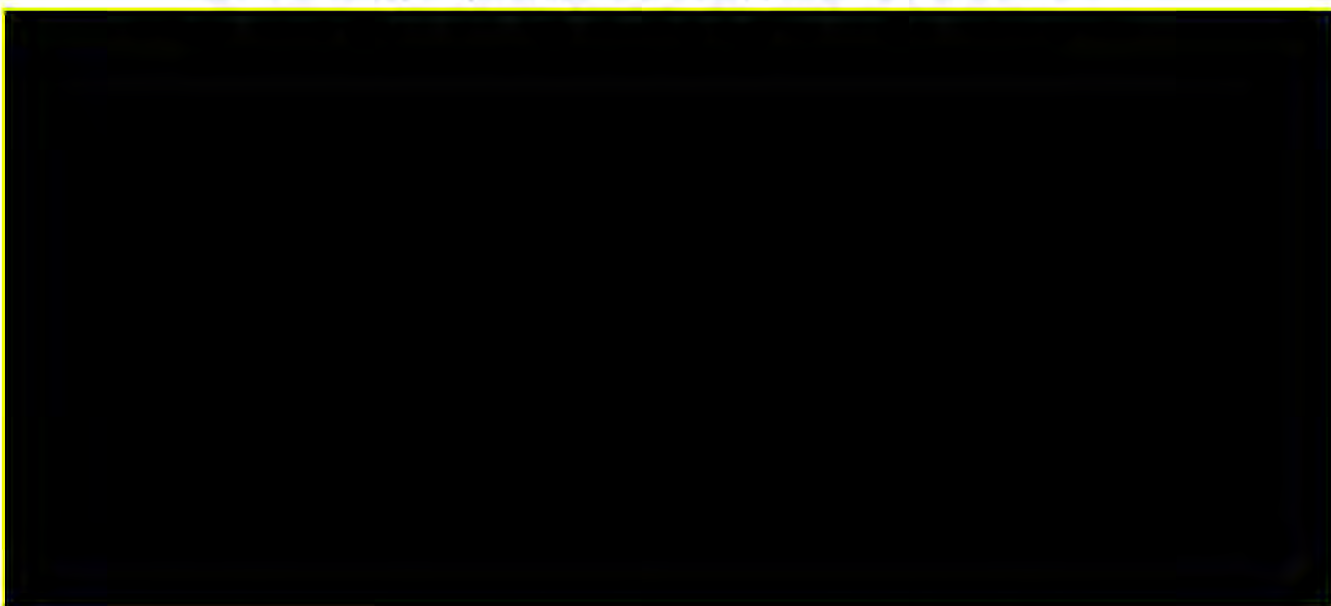
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	PAZ	Różnica	CAB + NIW	PAZ	Różnica				

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); PAZ – pazopanib; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

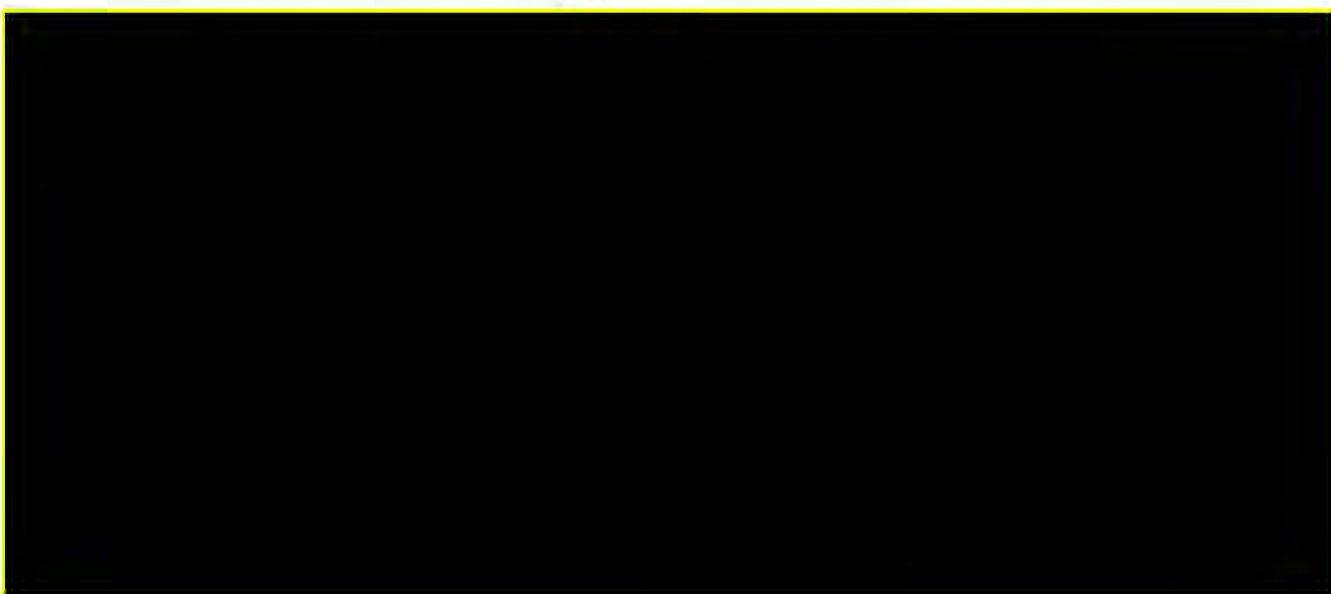
3.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 13 i Rys. 14 w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 15 i Rys. 16 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia lekiem pazopanib, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną w porównaniu z leczeniem lekiem pazopanib jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i uwzględnienia RSS.

Rys. 13 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.



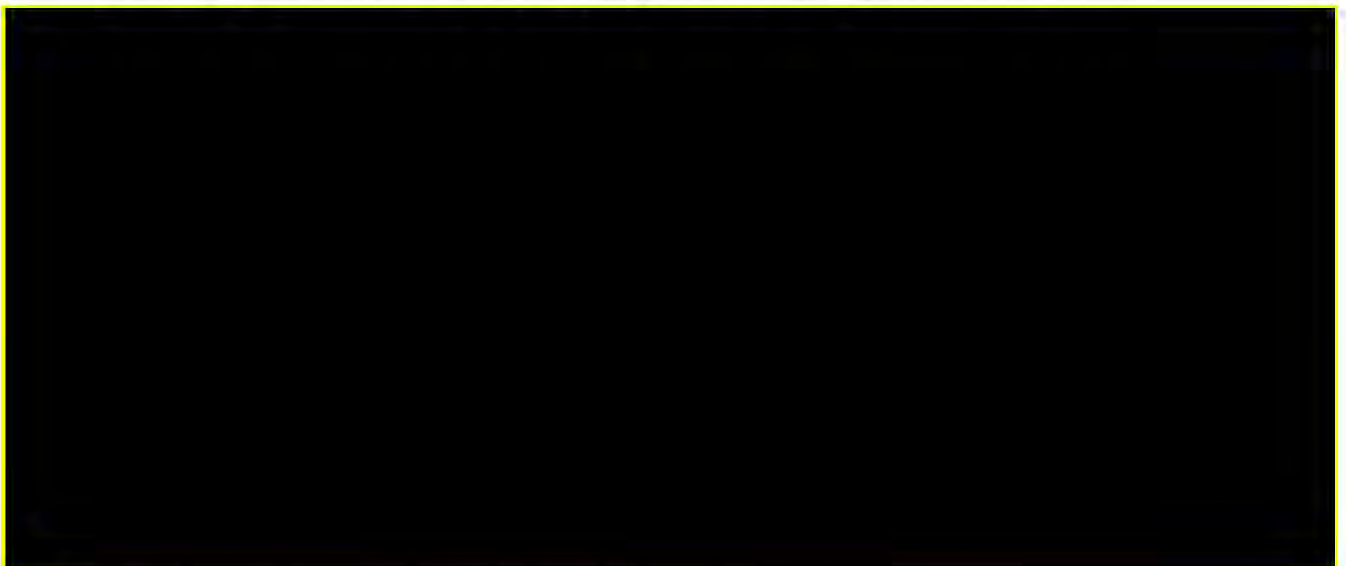
Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.



Rys. 15 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.



Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.



3.2 Pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem

3.2.1 Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib

3.2.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 46 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem kabozantynib

o [redacted] w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,659.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tab. 46. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Kabozantynib	Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib
Efekty (QALY)	4,040	3,380	0,659
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia w II linii [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Kabozantynib	Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	██████	█	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	██████	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania skojarzenia lekiem kabozantynib + niwolumab z lekiem kabozantynib przedstawiono w Tab. 47 i Tab. 48.

Tab. 47. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

Tab. 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	CAB	Różnica	CAB + NIW	CAB	Różnica				
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

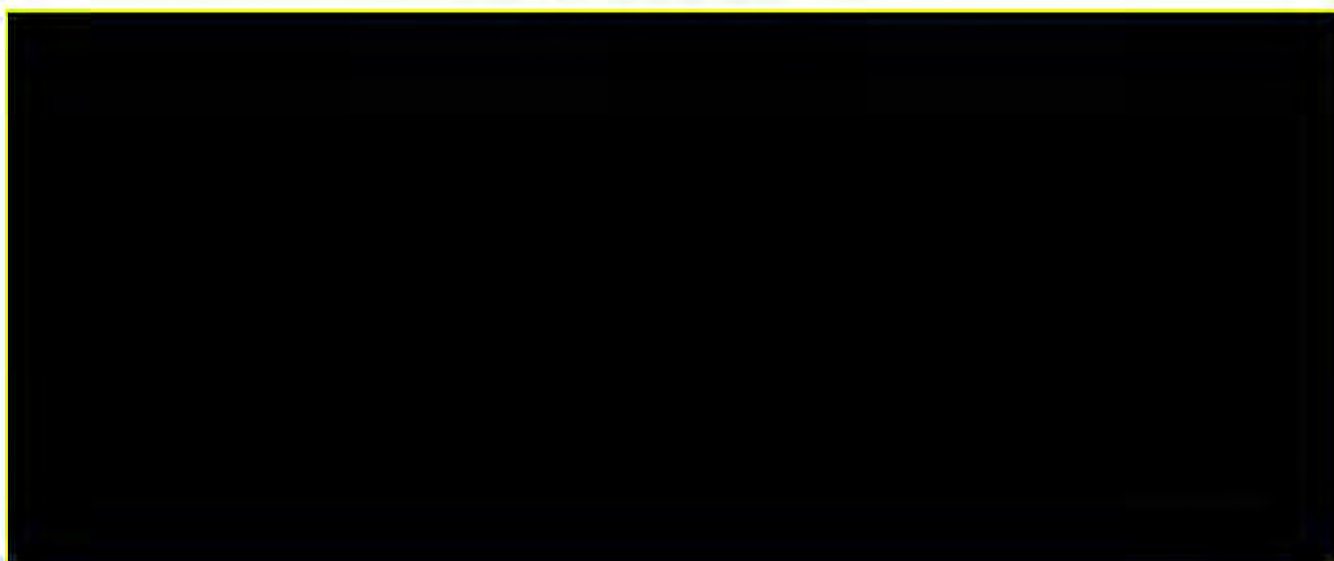
3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na w przypadku nieuwzględnienia RSS na Rys. 17 i Rys. 18 oraz na Rys. 19 i Rys. 20 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia lekiem kabozantynib, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną w porównaniu z leczeniem lekiem kabozantynib jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ w przypadku nieuwzględnienia RSS i ■ w przypadku uwzględnienia RSS.

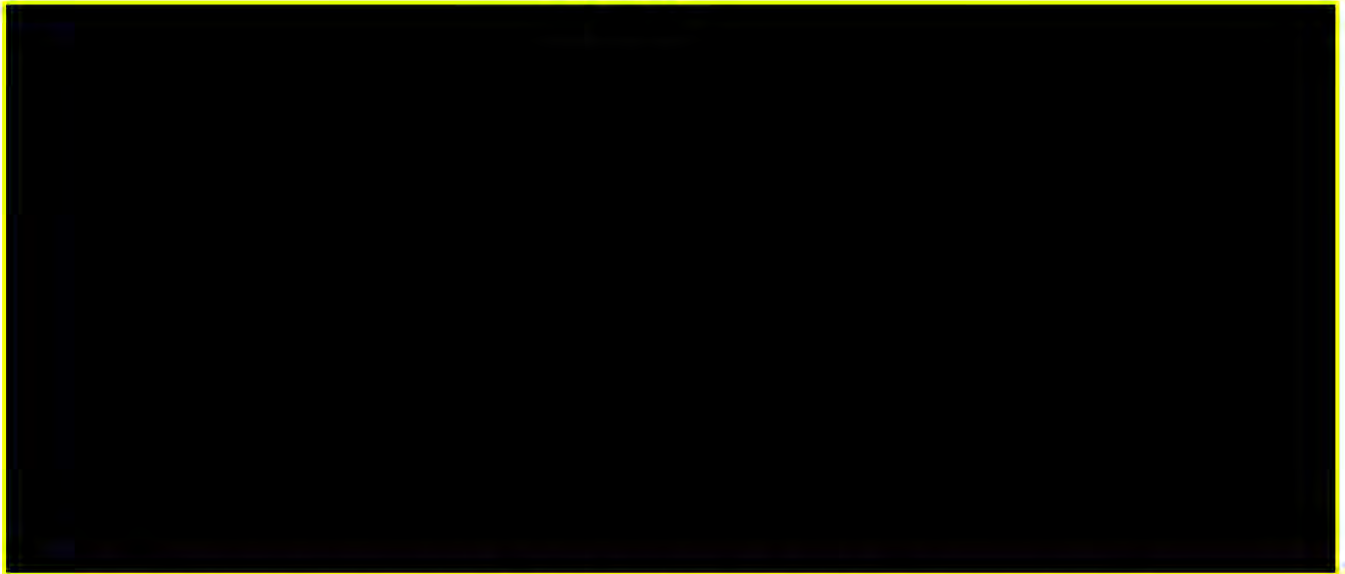
Rys. 17 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 18 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 19 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 20 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



3.2.2 Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab

3.2.2.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 49 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia skojarzeniem leków niwolumab + ipilimumab o [redacted] w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,158.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Niwolumab + ipilimumab	Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	██████	█	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	██████	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania skojarzenia lekiem kabozantynib + niwolumab ze skojarzeniem lekiem niwolumab + ipilimumab przedstawiono w Tab. 50 i Tab. 51.

Tab. 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; IPI - ipilimumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

Tab. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (nivolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica	CAB + NIW	NIW + IPI	Różnica				
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; IPI – ipilimumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

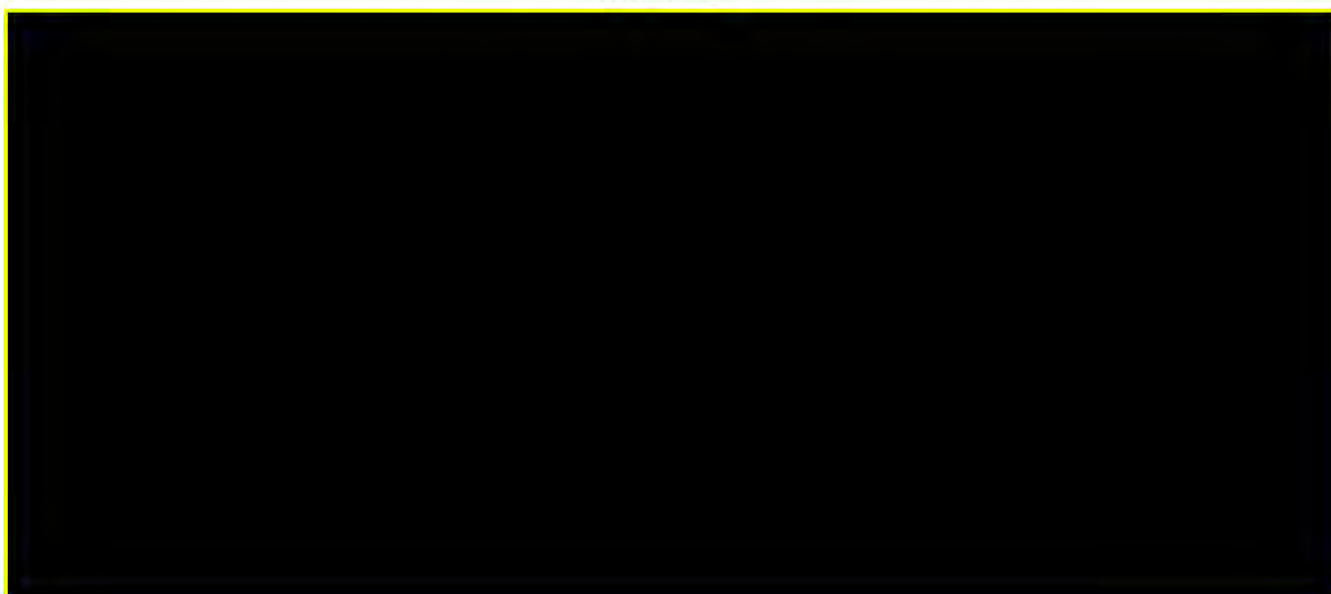
3.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na w przypadku nieuwzględnienia RSS na Rys. 21 i Rys. 22 oraz na Rys. 23 i Rys. 24 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia skojarzeniem leków niwolumab + ipilimumab, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynibem + niwolumabem w porównaniu z terapią skojarzoną niwolumabem + ipilimumabem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ w przypadku nieuwzględnienia RSS i ■ w przypadku uwzględnienia RSS.

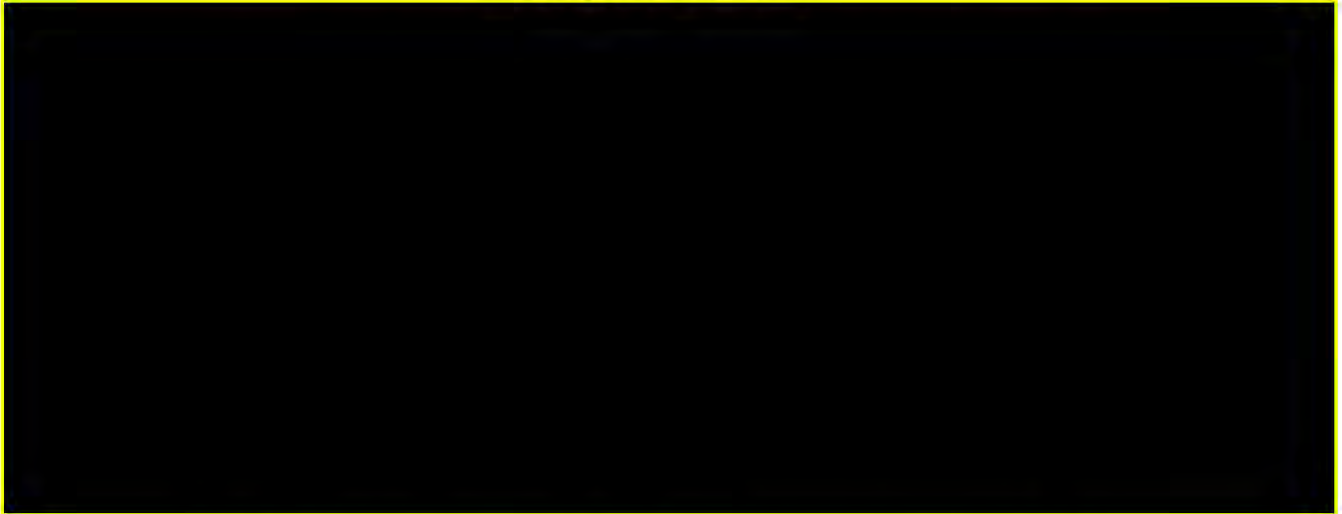
Rys. 21 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 22 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs niwolumabu + ipilimumabu, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 23 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



Rys. 24 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.



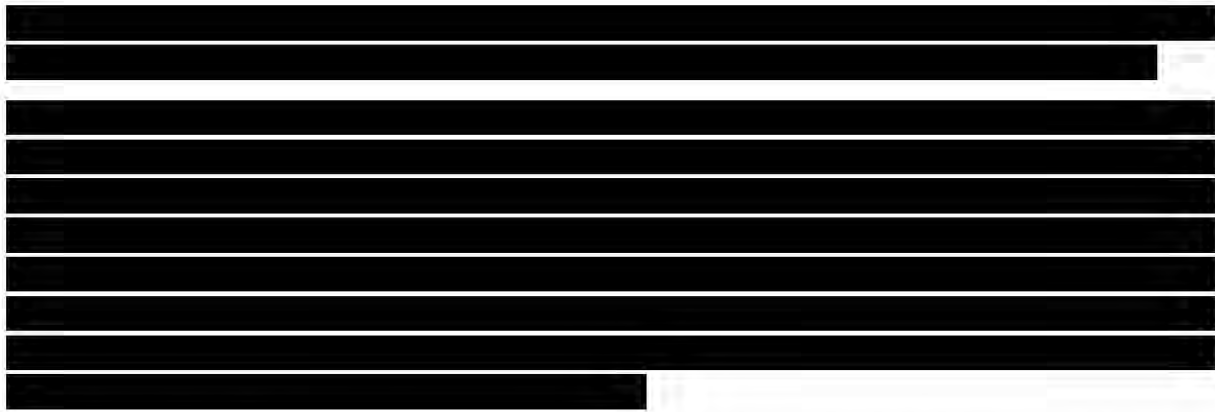
3.3 Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem

3.3.1 Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus

3.3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 52 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem temsyrolimus o [REDACTED] w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,970.

[REDACTED]
[REDACTED]



Tab. 52. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, niekorzystne rokowanie.

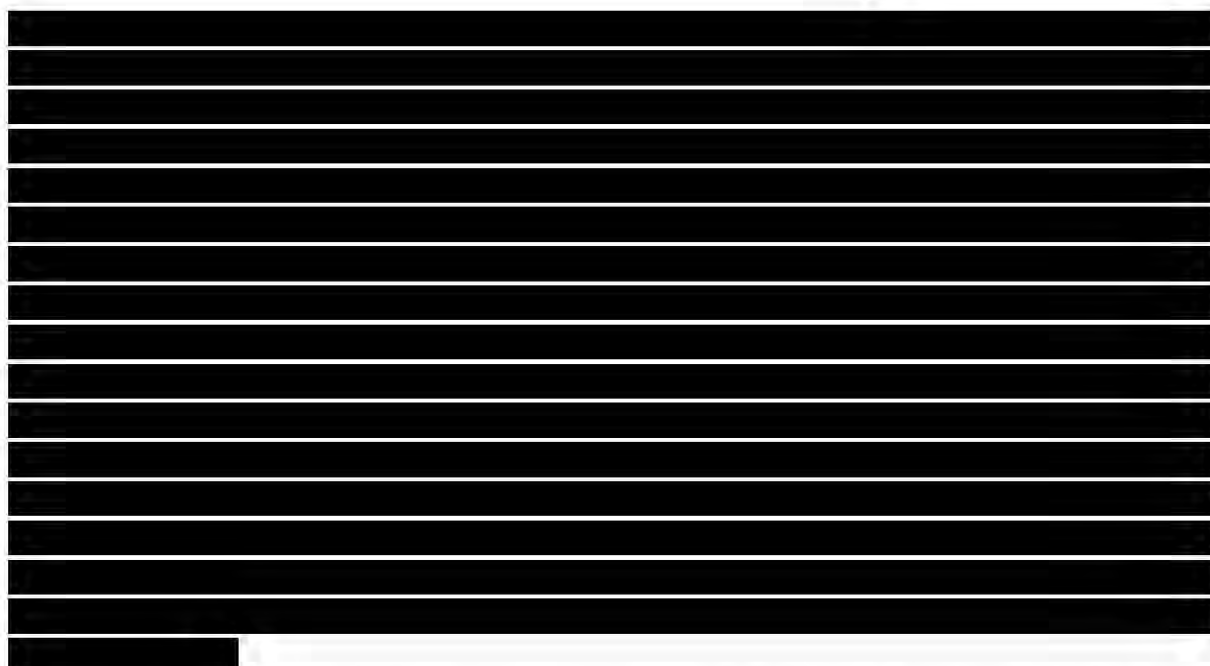
Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Temsyrolimus	Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus
Efekty (QALY)	2,471	1,501	0,970
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████████	████████	████████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	████████	████████	████████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	████████	█	████████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	████████	████████	████████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	████████	████████	████████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	████████	████████	████████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	████████	████████	████████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	████████

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Temsirolimus	Kabozantynib + niwolumab vs temsirolimus
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem przed progresją choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem przed progresją choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt pierwotnej interwencji + koszt podania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt samego kabozantynibu [PLN]	██████	█	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	██████	██████
Koszty związane ze stanem po progresji choroby			
Całkowite koszty związane ze stanem po progresji choroby [PLN]	██████	██████	██████
Koszt leczenia w II linii [PLN]	██████	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	██████	██████	██████
Koszt opieki terminalnej [PLN]	██████	██████	██████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████
Progowa CZN dla kabozantynibu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.
Progowa CZN dla kabozantynibu + niwolumabu (dla ICUR) [PLN]	██████	n.d.	n.d.

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; NA – nie dotyczy (terapia dominująca).

3.3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie połączeniem leków kabozantynib + niwolumab pozostaje droższe od leczenia lekiem temsyrolimus, ale niemal zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,000 (scenariusze K i L, w których testowano zrównanie efektów komparatora z interwencją) do 1,572 (scenariusz D7, w którym testowano PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny).

A large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring the data presented in the table.A second large rectangular area of the document is completely redacted with black bars, obscuring the data presented in the table.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania skojarzenia lekiem kabozantynib + niwolumab z lekiem temsyrolimus przedstawiono w Tab. 53 oraz Tab. 54.

Tab. 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████	████
Scenariusz A (brak dyskontowania)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	█████	█████	█████	██████	█████	█████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowy 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; TEM - temsyrolimus; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

Tab. 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (brak korekty połowy cyklu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu bezpośrednio z badania CheckMate 9ER, oddzielne dopasowanie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (skuteczność sunitynibu i kabozantynibu + niwolumabu na podstawie NMA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (krzywa ToT z badania CheckMate 9ER dla czasu trwania leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (natychmiastowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (stopniowe zanikanie korzyści terapeutycznych)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (PFS: Log-normalny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D3 (PFS: Log-normalny, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				
Scenariusz D4 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D5 (PFS: Uogólniony gamma, OS: Log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D6 (PFS: Log-logistyczny, OS: Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D7 (PFS: Log-logistyczny, OS: Log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E1 (brak korekty użyteczności o wiek pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E2 (użyteczności na podstawie TIVO-1 NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E3 (użyteczności na podstawie PAZO NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E4 (użyteczności na podstawie SUNI NICE STA)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E5 (użyteczności na podstawie De Groot 2018)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E6 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Amdahl 2016)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E7 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Bensimon 2020)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E8 (dekrement użyteczności dla AE na podstawie Li 2021)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F (brak kosztów opieki terminalnej)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G (niwolumab dawkowany 240 mg co 2 tygodnie)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz H (HR dla komparatorów odniesiony do krzywej kabozantynibu + niwolumabu z badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz I (skuteczność pazopanibu na poziomie sunitynibu)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

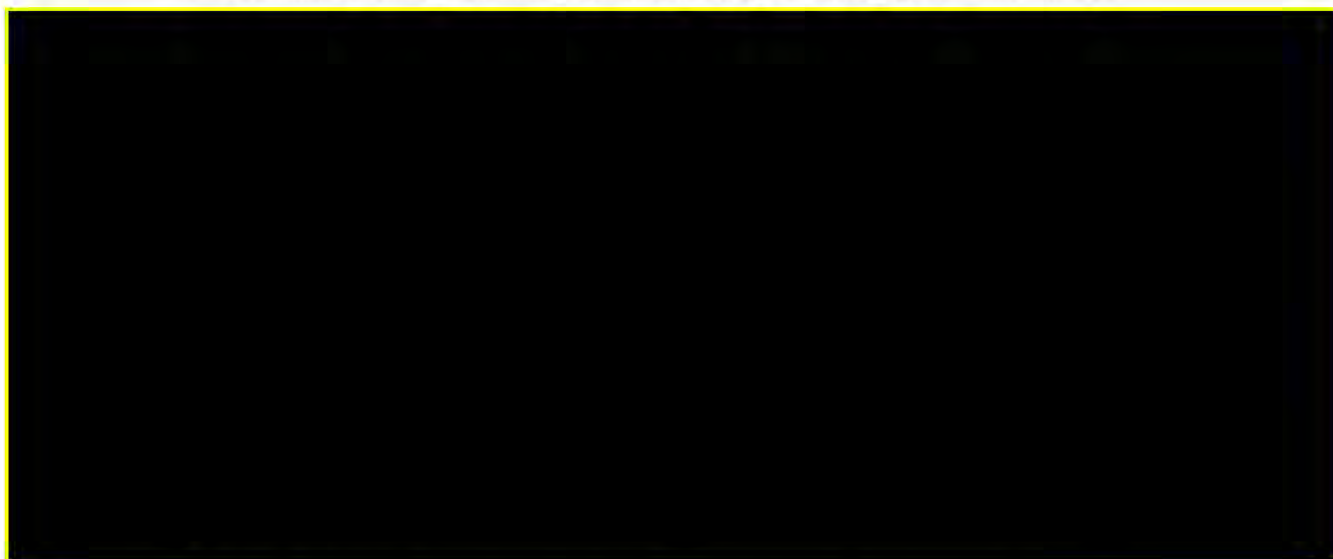
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]	Progowa CZN dla CAB + NIW [PLN]
	CAB + NIW	TEM	Różnica	CAB + NIW	TEM	Różnica				
Scenariusz J (krótszy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania CheckMate 9ER)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz K (Analiza minimalizacji kosztów - vs niwolumab + ipilimumab)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz L (Analiza minimalizacji kosztów - vs kabozantynib)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); NIW – niwolumab; TEM - temsylolimus; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*).

3.3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na w przypadku nieuwzględnienia RSS na Rys. 25 i Rys. 26 oraz na Rys. 27 i Rys. 28 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia lekiem temsyrolimus, ale zawsze wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynibem + niwolumabem w porównaniu z terapią temsyrolimusem jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS.

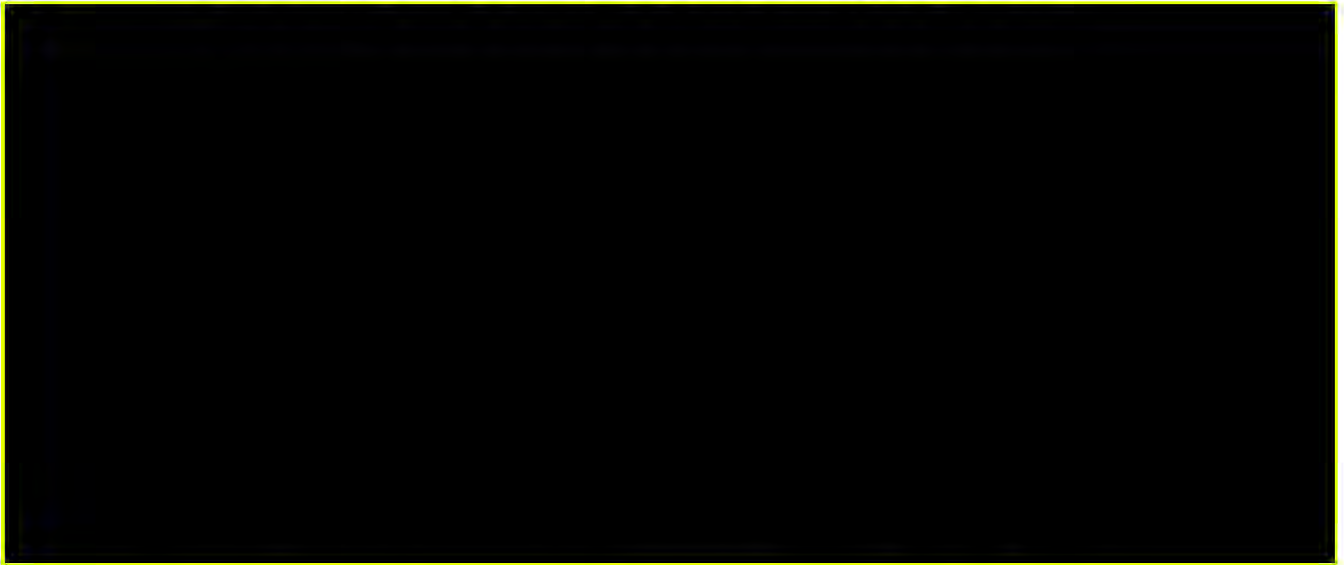
Rys. 25 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.



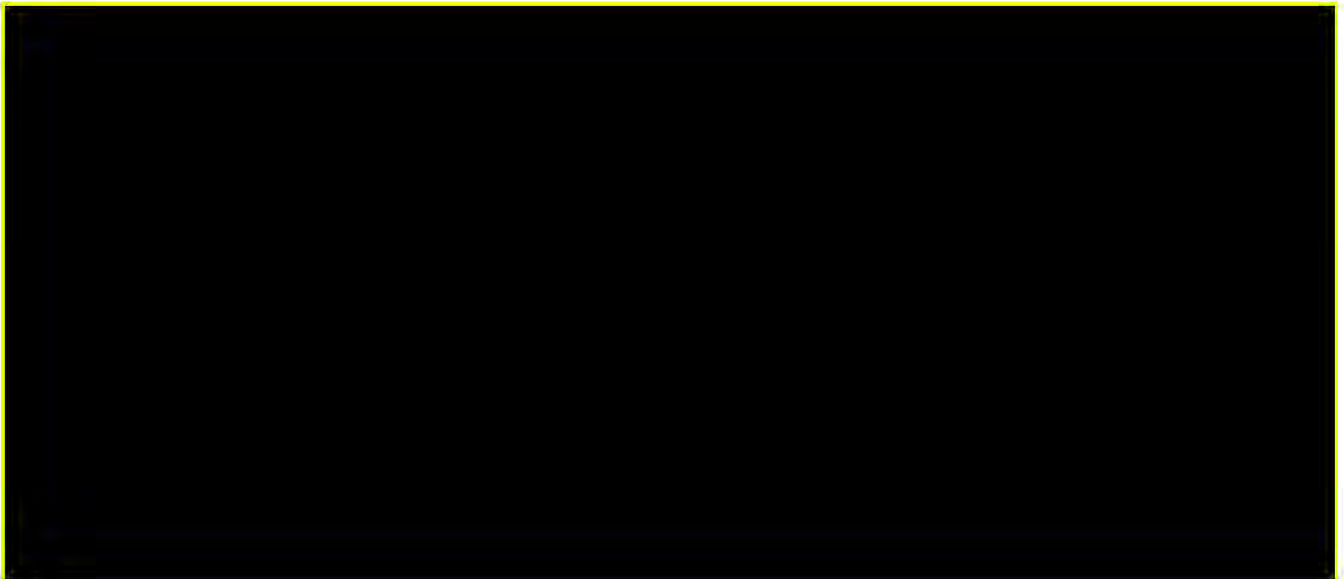
Rys. 26 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.



Rys. 27 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.



Rys. 28 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących lek kabozantynib + niwolumab z lekiem pazopanib, kabozantynib, niwolumab + ipilimumab oraz temsyrolimus, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab z wyżej wymienionymi komparatorami, w przypadku analizy wykonanej w poszczególnych subpopulacjach były wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont analizy.
- W ramach I/II linii leczenia, oprócz substancji czynnych stosowanych w programie lekowym B.10, pacjenci mogą zastosować w I linii sunitynib i w II linii ewerolimus, które nie są refundowane w ramach programu B.10 (refundacja w ramach katalogu chemioterapii) oraz BSC. W analizowanym modelu, wszystkim pacjentom, u których wystąpiła progresja podczas leczenia w I linii, przypisywany jest taki sam koszt monitorowania leczenia po progresji choroby, tj. zarówno pacjenci stosujący substancje refundowane w ramach programu B.10 jak i pacjenci stosujący sunitynib/ewerolimus/BSC, mają przypisany koszt monitorowania leczenia w programie lekowym B.10. Związane jest to z konstrukcją modelu, w ramach którego niemożliwe jest uwzględnienie oddzielnych kosztów monitorowania dla poszczególnych substancji. Przy czym, zarówno w przypadku leczenia w programie lekowym jak i leczenia poza programem lekowym, pacjenci zapewne mają wykonywane zbliżone badania, zatem koszty ponoszone na monitorowanie leczenia w programie jak i poza nim będą zbliżone.
- W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie te zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów, natomiast w modelu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia, również te które wystąpiły w mniejszej populacji chorych (<5%). Ze względu na fakt, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, stanowią niewielką część wszystkich kosztów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, w związku z powyższym nie wpływają w znacznym stopniu na wyniki końcowe analizy.
- Czas leczenia skojarzeniem leków kabozantynib i ewerolimus, stosowanych w II linii, opracowano na podstawie wyników badania METEOR. W powyższym badaniu, pacjenci mogli kontynuować leczenie (pomimo wystąpienia potwierdzonej

radiologicznie progresji) tak długo, jak badacz uważał, że pacjent nadal odnosi korzyści kliniczne ze stosowanego leczenia. Nie jest to zgodne z praktyką kliniczną prowadzoną w warunkach polskich. Pacjenci leczeni w ramach istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego, w przypadku wystąpienia progresji choroby, przerywają leczenie. W związku z powyższym, wykorzystanie danych z badania METEOR stanowi ograniczenie zastosowanego modelu, jednak było nieuniknione, z powodu braku innych danych (badanie METEOR, jest jedynym badaniem, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo leku kabozantynib, stosowanego w II linii leczenia raka nerki).

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2021 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab i dowodzące jego skuteczności. W tym samym roku skojarzenie umieszczono w wytycznych klinicznych dużych organizacji europejskich i amerykańskich. Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.
- Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 10% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.
- Część danych wykorzystanych w modelu (dane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CheckMate 9ER; intensywność dawkowania leków kabozantynib + niwolumab, leku sunitynib; średni czas leczenia lekiem kabozantynib i ewerolimus w II linii), opracowano na podstawie nieopublikowanych danych dostarczonych przez firmę. Przy czym należy podkreślić, że większość analizowanych danych, pochodziła z dostępnych publicznie źródeł.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [kabozantynib, niwolumab, ipilimumab, sunitynib oraz pazopanib], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

5 Podsumowanie wyników

W Tab. 55 podsumowano wyniki analizy podstawowej dla wszystkich analizowanych populacji i wszystkich przeprowadzonych porównań. Wyniki przedstawiono dla wariantu z uwzględnieniem RSS. W przypadku każdej analizowanej populacji i dla każdego przeprowadzonego porównania uzyskano uzysk QALY po stronie wnioskowanej interwencji, który wynosił od 0,158 w przypadku populacji z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania (porównanie vs niwolumab + ipilimumab) do 0,970 w przypadku populacji z grupy niekorzystnego rokowania (porównanie vs temsyrolimus).

). W przypadku wszystkich porównań oszacowany ICUR znajdował się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (190 380 PLN/QALY) i wynosił od [redacted] w przypadku populacji z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania (porównanie vs kabozantynib) do [redacted] w przypadku populacji z grupy pośredniego lub niekorzystnego rokowania (porównanie vs niwolumab + ipilimumab).

Tab. 55. Podsumowanie wyników analizy podstawowej dla wszystkich uwzględnionych populacji – wyniki z RSS.

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
Pacjenci z pośrednim rokowaniem			
vs sunitynib			
QALY	3,837	3,050	0,787
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	[redacted]
vs pazopanib			
QALY	3,937	3,399	0,538
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	[redacted]
Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem			
vs kabozantynib			
QALY	4,040	3,380	0,659
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	[redacted]
vs niwolumab + ipilimumab			
QALY	4,040	3,882	0,158

Kategoria	Kabozantynib + niwolumab	Technologia opcjonalna	Kabozantynib + niwolumab vs technologia opcjonalna
Całkowite koszty [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	████████
Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem			
vs temsyrolimus			
QALY	2,471	1,501	0,970
Całkowite koszty [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	████████

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

6 Dyskusja

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w skojarzeniu z lekiem niwolumab w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi obwieszczeniu MZ na 1. kwietnia 2024 roku, Cabometyx® jest obecnie refundowany w I (monoterapia lekiem kabozantynib), II i III linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (refundacja w ramach programu B.10.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Cabometyx®:

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, wyniki przedstawiono dla poszczególnych subpopulacji wydzielonych ze względu na grupę rokowniczą.

W przypadku wszystkich uwzględnionych porównań skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab z którąkolwiek z uwzględnionych technologii opcjonalnych, uzyskano wartości ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych, w których oceniano połączenie leków kabozantynib i niwolumab stosowane w I linii leczenia raka nerki. W ramach wszystkich zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib oraz wiąże się z przyrostem QALY. W ramach analizy Li 2021b wykazano dodatkowo, że leczenie lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab jest droższe od leczenia lekiem niwolumab skojarzonym z lekiem ipilimumab oraz wiąże się z przyrostem QALY.



Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest zawsze droższe od leczenia uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi (zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS, jak i z uwzględnieniem RSS), ale w zdecydowanej większości symulacji wiąże się również z przyrostem QALY.

Prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynib + niwolumab w porównaniu z leczeniem lekami sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS jak i dla wariantu z uwzględnieniem RSS. W przypadku porównania z lekami kabozantynib oraz z niwolumab + ipilimumab, w wariantcie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynib + niwolumab jest efektywne kosztowo wynosi ■.

7 Wnioski końcowe

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona kabozantynib + niwolumab jest obiecującą terapią stosowaną w I linii leczenia raka nerki w porównaniu do dostępnego standardu leczenia. Wyniki pochodzące z badania bezpośrednio porównującego skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab z lekiem sunitynib jak i wyniki uzyskane z przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego wykazały wyższość połączenia kabozantynib + niwolumab (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji) względem leków sunitynib, pazopanib i temsyrolimus (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). W przypadku porównania z lekami kabozantynib oraz niwolumab w skojarzeniu z lekiem ipilimumab otrzymano wyniki na korzyść terapii lekiem kabozantynib skojarzonym z lekiem niwolumab, jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. Wytyczne polskie PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z 2022 roku, europejskie ESMO (*European Society For Medical Oncology*) z 2021 roku, EAU (*European Association of Urology*) z 2024 roku, amerykańskie NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2024 roku oraz kanadyjskie wytyczne KCRNC (*Kidney Cancer Research Network of Canada*) z 2021 roku zgodnie zalecają skojarzenie leków kabozantynib i niwolumab jako standardową, preferowaną terapię niezależnie od profilu ryzyka.

Analiza wykazała, że leczenie terapią skojarzoną kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib (pośrednie rokowanie), pazopanib (pośrednie rokowanie), kabozantynib (pośrednie lub niekorzystne rokowanie), ipilimumab + niwolumab (pośrednie lub niekorzystne rokowanie) oraz temsyrolimus (niekorzystne rokowanie), ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku wszystkich uwzględnionych porównań wyniki analizy wykazały, że terapia skojarzeniem leków kabozantynib + niwolumab jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym, niż ustalony w Polsce próg opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY). Należy jednak podkreślić, że tendencja ta jest powszechna dla innowacyjnych terapii stosowanych w obszarze onkologii.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej, tj. populacji europejskiej, na etapie przeglądu abstraktów odrzucano prace, które dotyczyły populacji azjatyckiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. choroby bez progresji, progresji choroby, dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.07.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	40 222
#2	Renal Cell Carcinoma[Text Word]	44 812
#3	Carcinomas, Renal Cell[Text Word]	23
#4	Renal Cell Carcinomas[Text Word]	4 396
#5	Adenocarcinoma, Renal Cell[Text Word]	18
#6	Adenocarcinomas, Renal Cell[Text Word]	2
#7	Renal Cell Adenocarcinoma[Text Word]	117
#8	Renal Cell Adenocarcinomas[Text Word]	12
#9	Adenocarcinoma Of Kidney[Text Word]	18
#10	Adenocarcinoma Of Kidneys[Text Word]	1
#11	Renal Cell Cancer[Text Word]	3 827
#12	Cancer, Renal Cell[Text Word]	310
#13	Cancers, Renal Cell[Text Word]	37
#14	Renal Cell Cancers[Text Word]	239
#15	Adenocarcinoma, Renal[Text Word]	45
#16	Adenocarcinomas, Renal[Text Word]	5

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	Renal Adenocarcinoma[Text Word]	1 052
#18	Renal Adenocarcinomas[Text Word]	124
#19	Nephroid Carcinoma[Text Word]	3
#20	Carcinoma, Nephroid[Text Word]	5
#21	Carcinomas, Nephroid[Text Word]	5
#22	Nephroid Carcinomas[Text Word]	0
#23	Hypernephroma[Text Word]	1 282
#24	Hypernephromas[Text Word]	131
#25	Carcinoma, Hypernephroid[Text Word]	1
#26	Carcinomas, Hypernephroid[Text Word]	192
#27	Hypernephroid Carcinoma[Text Word]	73
#28	Hypernephroid Carcinomas[Text Word]	10
#29	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	58 457
#30	untreated[Text Word]	196 183
#31	1st line[Text Word]	551
#32	not previously treated[Text Word]	18 972
#33	no prior therapy[Text Word]	2 210
#34	no prior treatment[Text Word]	7 237
#35	first line[Text Word]	109 395
#36	no previous systemic treatment[Text Word]	92
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	328 011
#38	utilit*[Text Word]	267 768
#39	Euroqol[Text Word]	8 190
#40	EQ-5D[Text Word]	12 443
#41	quality of life[Text Word]	433 459
#42	quality adjusted life year[Text Word]	6 818
#43	QoL[Text Word]	52 807
#44	QALY*[Text Word]	14 437
#45	health related quality of life[Text Word]	59 472
#46	HRQoL[Text Word]	23 878
#47	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	700 626
#48	#29 AND #37 AND #47	216

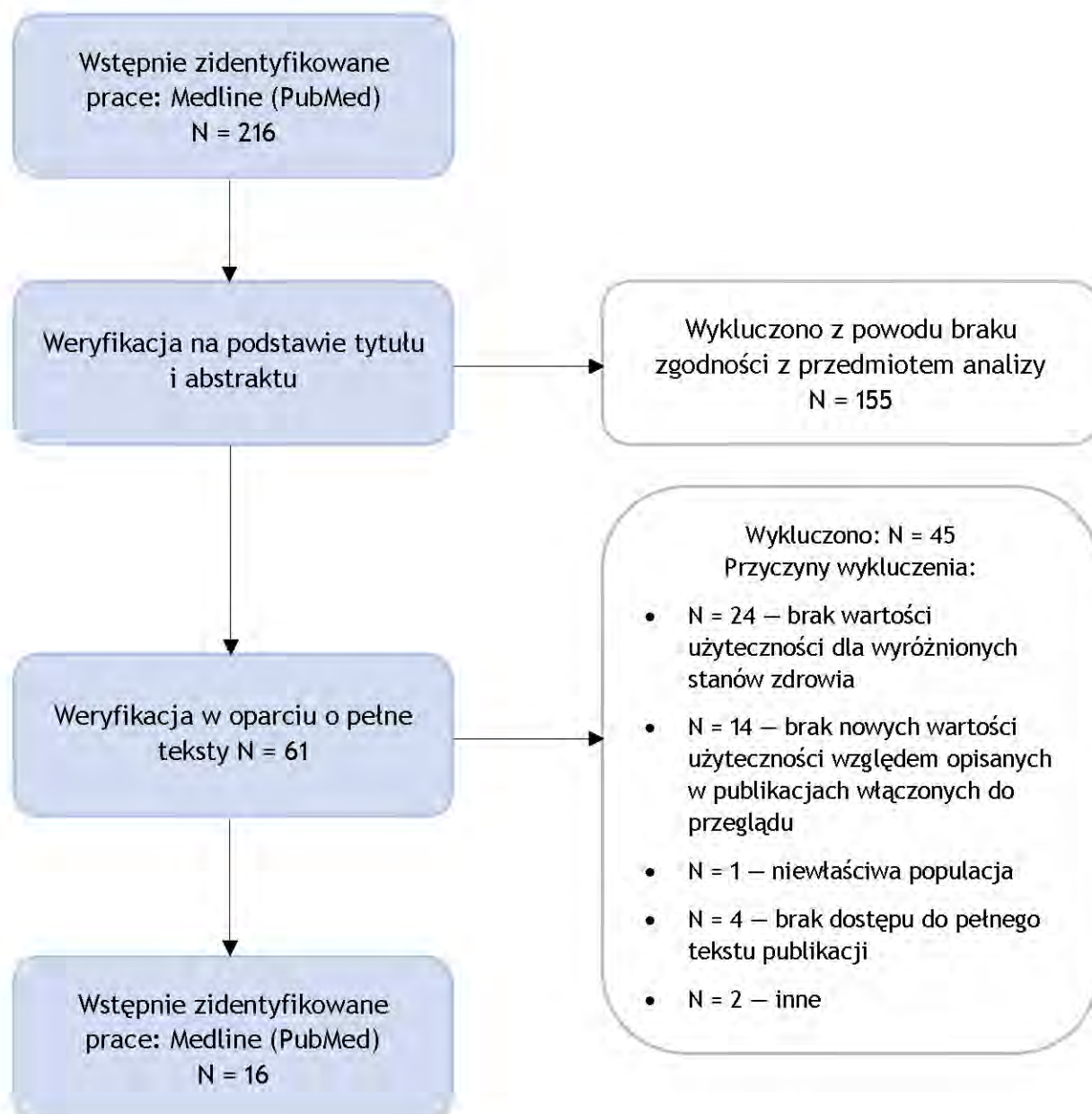
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 216 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami

dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, 16 publikacji spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 29.

Rys. 29 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 57 oraz Tab. 58 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 57. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Amdahl 2016	Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. <i>Curr Oncol</i> . 2016 Aug;23(4):e340-54.
Amdahl 2017	Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. <i>PLoS One</i> . 2017 Jun 21;12(6):e0175920.
Bensimon 2020	Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, Briggs A(1), Young J, Feng Y, Song Y, Signorovitch J, Adejoro O, Chakravarty A, Chen M, Perini RF(2), Geynisman DM. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020 Sep;36(9):1507-1517.
De Groot 2018	de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Qual Life Res</i> . 2018;27(1):115-24.
Delea 2015	Delea TE, Amdahl J, Diaz J, Nakhaipour HR, Hackshaw MD. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2015 Jan;21(1):46-54, 54a-b.
Hoyle 2010	Hoyle M(1), Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Value Health</i> . 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.
Kilonzo 2013	Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first-line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Jan;31(1):15-24.
Li 2021	Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib as a First-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. <i>Front Pharmacol</i> . 2021 Dec 13;12:736860.
Mason 2023	Mason NT, Joshi VB, Adashek JJ, Kim Y, Shah SS, Schneider AM, Chadha J, Jim HSL, Byrne MM, Gilbert SM, Manley BJ, Spiess PE, Chahoud J. Cost Effectiveness of Treatment Sequences in Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2023 Jun;6(3):331-338. doi: 10.1016/j.euo.2023.01.011. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36797084.
Mihajlović 2013	Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Sabo A, Tomić Z, Postma MJ. Cost-effectiveness of everolimus for second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Serbia. <i>Clin Ther</i> . 2013 Dec;35(12):1909-22.
Remák 2008	Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Aug 20;26(24):3995-4000.
Shay 2021	Shay R, Nicklawsky A, Gao D, Lam ET. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Pembrolizumab Plus Axitinib and Versus Avelumab Plus Axitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2021 Feb 7:S1558-7673(21)00032-X.
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2010 May;26(5):1091-6.

Kod badania	Publikacja
Wang 2023	Wang H, Wang Y, Li L, Zhou H, Lili S, Li L, Yike S, Aixia M. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. <i>Front Public Health</i> . 2022 Sep 7;10:954264. doi: 10.3389/fpubh.2022.954264. PMID: 36159269; PMCID: PMC9490003.
Watson 2020	Watson TR, Gao X, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US. <i>JAMA Netw Open</i> . 2020;3(10):e2016144. Published 2020 Oct 1.
Zhu 2020	Zhu J, Zhang T, Wan N, Liang Z, Li J, Chen X, Liang W, Jiang J. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus axitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. <i>Immunotherapy</i> . 2020 Sep 3. Online ahead of print.

Tab. 58. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód
Aldin 2023	Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2023 May 4;5(5):CD013798. doi: 10.1002/14651858.CD013798.pub2. PMID: 37146227; PMCID: PMC10158799.	Brak pełnego tekstu do pobrania.
Atkins 2020	Atkins MB, Rini BI, Motzer RJ, Powles T, McDermott DF, Suarez C, Bracarda S, Stadler WM, Donskov F, Gurney H, Oudard S, Uemura M, Lam ET, Grüllich C, Quach C, Carroll S, Ding B, Zhu QC, Piau-Louis E, Schiff C, Escudier B. Patient-Reported Outcomes from the Phase III Randomized IMmotion151 Trial: Atezolizumab + Bevacizumab versus Sunitinib in Treatment-Naïve Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> . 2020 Jun 1;26(11):2506-2514.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Barthelemy 2023	Barthélémy P, Dutailly P, Qvick B, Perrot V, Verzoni E. CaboCombo: a prospective, phase IV study of first-line cabozantinib + nivolumab for advanced renal cell carcinoma. <i>Future Oncol</i> . 2023 Jul 5. doi: 10.2217/fon-2023-0353. Epub ahead of print. PMID: 37403652.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Benedict 2011	Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>BJU Int</i> . 2011 Sep;108(5):665-72.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Benedict 2011 przyjęto takie same wartości użyteczności jak w Calvo 2011, które również zostało wykluczone z niniejszej analizy.

Kod badania	Publikacja	Powód
Benedict 2015	Benedict A, Ramaswamy K, Sandin R. Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib for Renal Cancer in the United States. <i>Manag Care Spec Pharm.</i> 2015 Sep;21(9):834-40.	Komentarz do pracy Dalea 2015 (praca zidentyfikowana w przeglądzie).
Bergerot 2022	Bergerot C, Young Rha S, Pal S, Koralewski P, Stroyakovskiy D, Alekseev B, Parnis F, Castellano D, Lyun Lee J, Sunela K, Ciuleanu T, Heng D, Glen H, Wang J, Bennett L, Pan J, O'Hara K, Puente J. Health-Related Quality of Life Outcomes With Two Different Starting Doses of Lenvatinib in Combination With Everolimus for Previously Treated Renal Cell Carcinoma. <i>Oncologist.</i> 2022 Jul 26:oyac142.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Calvo 2011	Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D, Martí B, Díaz Cerezo S. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2011 Dec;13(12):869-77.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Calvo 2011 raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych/nieleczonych sunitynibem, interferonem, sorafenibem i bewacyzumabem.
Capri 2017	Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma from an Italian National Health Service Perspective. <i>Clin Ther.</i> 2017 Mar;39(3):567-580.e2.	W Capi 2017 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacji Amdahl 2016 (publikacja włączona i opisana w ramach niniejszej analizy).
Capri 2020	Capri S, Porta C, Condorelli C, Premoli E, Khare A, Kalra M, Modi N, Ratto B. An updated cost-effectiveness analysis of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma in Italy. <i>J Med Econ.</i> 2020 Dec;23(12):1579-1587.	W Capi 2020 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacji Amdahl 2016 (publikacja włączona i opisana w ramach niniejszej analizy).
Castellano 2009	Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. <i>Ann Oncol.</i> 2009 Nov;20(11):1803-12.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu raportowano wyjściowe wartości użyteczności dla pacjentów stosujących sunitynib/interferon-alfa.
Cella 2008	Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Aug 1;26(22):3763-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu raportowano wyjściowe oraz końcowe wartości użyteczności dla pacjentów stosujących sunitynib oraz interferon.

Kod badania	Publikacja	Powód
Cella 2010	Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. Br J Cancer. 2010 Feb 16;102(4):658-64.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Cella 2018	Cella D, Motzer RJ, Rini BI, Cappelleri JC, Ramaswamy K, Hariharan S, Arondekar B, Bushmakin AG. Important Group Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index Disease-Related Symptoms in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Value Health. 2018 Dec;21(12):1413-1418.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Cella 2018 raportowano wyjściowe wartości użyteczności.
Cella 2019	Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):297-310.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Cella 2022	Cella D, Motzer RJ, Suarez C, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Wallace JF, Simsek B, Zhang J, Ivanescu C, Apolo AB, Choueiri TK. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):292-303.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Chabot 2010	Chabot I, Rocchi A. How do cost-effectiveness analyses inform reimbursement decisions for oncology medicines in Canada? The example of sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. Value Health. 2010 Sep-Oct;13(6):837-45.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Chabot 2010 przyjęto wartości użyteczności raportowane w submisji Pfizer złożonej do NICE w 2009 roku, w której podano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów leczonych/nieleczonych sunitynibem, interferonem, BSC.
Chan 2022	Chan A, Dang C, Wisniewski J, Weng X, Hynson E, Zhong L, Wilson L. A Cost-effectiveness Analysis Comparing Pembrolizumab-Axitinib, Nivolumab-Ipilimumab, and Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Am J Clin Oncol. 2022 Feb 1;45(2):66-73.	W Chan 2022 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy). W Chan 2022

Kod badania	Publikacja	Powód
		w zakresie wartości użyteczności wykorzystano również publikację McCrea 2018, publikacja w której oceniano nivolumab stosowany w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. publikacje niespełniająca kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Chen 2019	Chen J, Hu G, Chen Z, Wan X, Tan C, Zeng X, Cheng Z. Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China. Clin Drug Investig. 2019 Oct;39(10):931-938.	W Chen 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy).
Chen 2020	Chen RC, Choueiri TK, Feuille M, Meng J, Lister J, Marteau F, Falchook AD, Morris MJ, George DJ, Feldman DR. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). Cancer. 2020 Dec 15;126(24):5311-5318.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
De Groot 2017	De Groot S, Blommestein HM, Redekop WK, Sleijfer S, Kiemeny LALM, Oosterwijk E, Uyl-de Groot CA. Potential health gains for patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice: A real-world cost-effectiveness analysis of sequential first-and second-line treatments. PLoS One. 2017 May 22;12(5):e0177364.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Ding 2020	Ding D, Hu H, Shi Y, She L, Yao L, Zhu Y, Zeng S, Shen L, Huang J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma in the U.S. Oncologist. 2021 Feb;26(2):e290-e297.	W Ding 2020 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 201 oraz de Groot 2018 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy).
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2018 Jan;22(6):1-278.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji Edward 2018 omówiono wartości użyteczności przypisane dla pacjentów leczonych w II linii, natomiast niniejsza analiza dotyczy I linii leczenia raka nerkowokomórkowego.
Kaddissi 2022	Kaddissi AE, Ducleon GG, Lefort F, Mezepo G, Frontczak A, Goujon M, Mouillet G, Almotlak	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

Kod badania	Publikacja	Powód
	H, Gross-Goupil M, Thiery-Vuillemin A. Metastatic renal cell cancer and first-line combinations: for which patients? (focus on tolerance and health-related quality of life). Bull Cancer. 2022 May;109(25):2519-2530.	
Lambea 2012	Lambea J, Hinojo C, Lainez N, Lázaro M, León L, Rodríguez A, Soto de Prado D, Esteban E. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev. 2012 Sep;31 Suppl 1:S33-9.	W publikacji nie raportowano wartości użyteczności.
Li 2021b	Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Frontline Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapies. Front Pharmacol. 2021 Sep 9;12:718014.	Jako źródło wartości użyteczności dla pierwszej linii leczenia oraz w dekrementu użyteczności związanego z AEs w Li 2021 podano odpowiednio opracowanie Wan 2019 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wan 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016) oraz Wu 2018 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wu 2018 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010, McCrea 2018).
Liao 2021	Liao W, Lei W, Feng M, Yang Y, Wu Q, Zhou K, Bai L, Wen F, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. Adv Ther. 2021 Dec;38(12):5662-5670.	Jako źródło wartości użyteczności w Liao 2021 podano opracowanie Wan 2019 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wan 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016) oraz Wu 2018 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wu 2018 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010, McCrea 2018).

Kod badania	Publikacja	Powód
Liu 2022	Liu R, Qiu K, Wu J, Jiang Y, Wu P, Pang J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. <i>Immunotherapy</i> . 2022 Aug;14(11):859-869. doi: 10.2217/imt-2021-0156. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35754404.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Liu 2023	Liu T, Jin Y, Dong M. Cost-effectiveness of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Cabozantinib as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2023 May 18:S1558-7673(23)00121-0. doi: 10.1016/j.clgc.2023.05.009. Epub ahead of print. PMID: 37271697.	Abstrakt. Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Lu 2020	Lu P, Liang W, Li J, Hong Y, Chen Z, Liu T, Dong P, Huang H, Zhang T, Jiang J. A Cost-Effectiveness Analysis: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>Front Pharmacol</i> . 2020 May 8;11:619.	W Lu 2020 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w analizie ekonomicznej Wan 2019 (publikacja wykluczona z niniejszej analizy – patrz powód poniżej).
McGregor 2023	McGregor B, Geynisman DM, Burotto M, Suárez C, Boursion MT, Barata PC, Gulati S, Huo S, Ejzykowicz F, Blum SI, Del Tejo V, Hamilton M, May JR, Du EX, Wu A, Kral P, Ivanescu C, Chin A, Betts KA, Lee CH, Choueiri TK, Cella D, Porta C. A Matching-adjusted Indirect Comparison of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Pembrolizumab Plus Axitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2023 Jun;6(3):339-348. doi: 10.1016/j.euo.2023.01.012. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36842942.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Motzer 2022	Motzer R, Porta C, Alekseev B, Rha SY, Choueiri TK, Mendez-Vidal MJ, Hong SH, Kapoor A, Goh JC, Eto M, Bennett L, Wang J, Pan JJ, Saretsky TL, Perini RF, He CS, Mody K, Cella D. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2022 Jun;23(6):768-780.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Nazha 2018	Nazha S, Tanguay S, Kapoor A, Jewett M, Kollmannsberger C, Wood L, Bjarnason GAG, Heng D, Soulières D, Reaume MN, Basappa N, Lévesque E, Dragomir A. Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Canada using Real-world Evidence. <i>Clin Drug Investig</i> . 2018 Dec;38(12):1155-1165.	W Nazha 2018 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacji Amdahl 2016 (publikacja włączona i opisana w ramach niniejszej analizy) oraz publikacji Chabot 2010 (publikacja wykluczona z niniejszej analizy – patrz powód powyżej).

Kod badania	Publikacja	Powód
Nolla 2023	Nolla K, Benjamin DJ, Cella D. Patient-reported outcomes in metastatic renal cell carcinoma trials using combinations versus sunitinib as first-line treatment. <i>Nat Rev Urol.</i> 2023 Jul;20(7):420-433. doi: 10.1038/s41585-023-00747-w. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36928615.	Artykuł.
Norum 2010	Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsyrolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. <i>J Chemother.</i> 2010 Apr;22(2):75-82.	W publikacji nie raportowano żadnych wartości użyteczności, omówiono jedynie zidentyfikowane analizy ekonomiczne. Wszystkie analizy ekonomiczne, w których autorzy mogli raportować wartości użyteczności, zidentyfikowane w Norum 2010, zidentyfikowano również w ramach niniejszego przeglądu (z wyjątkiem analiz opublikowanych w formie abstraktu).
Pruis 2019	Pruis SL, Aziz MIA, Pearce F, Tan MH, Wu DB, Ng K. Cost-Effectiveness Analysis of Sunitinib versus Interferon-Alfa for First-Line Treatment of Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Singapore. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2019 Jan;35(2):126-133.	W Pruis 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacji Remark 2008 (publikacja włączona i opisana w ramach niniejszej analizy).
Purmonen 2008	Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJ, Kataja V, Vuorinen RL, Kellokumpu-Lehtinen PL. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. <i>Clin Ther.</i> 2008 Feb;30(2):382-92.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności opracowano na podstawie badania, w którym oceniano sunitinib stosowany w II linii leczenia raka nerki (sunitinib stosowany po nieskuteczności cytokin). Niniejsza analiza dotyczy pacjentów stosujących I linię leczenia.
Qin 2023	Qin S, Xv Z, Chen X, Wang S, Lu H, Li J, Guo X, Yang J, Liu C, Wang Y, Wang H. Comparing efficacy and safety of first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A Bayesian network meta-regression analysis. <i>Front Oncol.</i> 2023 Feb 22;13:1072634. doi: 10.3389/fonc.2023.1072634. PMID: 36910649; PMCID: PMC9992527.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Reinhorn 2019	Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Oncologist.</i> 2019 Mar;24(3):366-371.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W analizie ekonomicznej Reinhorn 2019 uwzględniono średnie wartości użyteczności dla pacjentów stosujących niwolumab + ipilimumab oraz

Kod badania	Publikacja	Powód
		dla pacjentów stosujących sunitynib, bez wyszczególnienia wartości użyteczności dla stanu wolnego od progresji i dla stanu progresji choroby.
Rosellini 2023	Rosellini M, Tassinari E, Marchetti A, Tateo V, Nuvola G, Rizzo A, Massari F, Mollica V. An update on safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2023 Apr;22(4):279-291. doi: 10.1080/14740338.2023.2203486. Epub 2023 Apr 16. PMID: 37055875.	Brak pełnego tekstu do pobrania.
Su 2020	Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2020 Aug 17;12.	W Su 2020 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy). W Su 2020 w zakresie wartości użyteczności wykorzystano również publikację McCrea 2018, publikacja w której oceniano niwolumab stosowany w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. publikacje niespełniająca kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Vuorinen 2019	Vuorinen RL, Paunu N, Turpeenniemi-Hujanen T, Reunamo T, Jekunen A, Kataja V, Sintonen H, Purmonen T, Kellokumpu-Lehtinen PL. Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects. <i>Anticancer Res.</i> 2019 Oct;39(10):5559-5564.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściowe wartości użyteczności oraz wartości użyteczność w trakcie leczenia sunitynibem, bez wyszczególnienia czy są to wartości dla stanu przed czy po progresji choroby.
Wan 2019	Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. <i>JAMA Oncol.</i> 2019 Apr 1;5(4):491-496.	W Wan 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy).
Wang 2022	Wang Y, Wang H, Yi M, Han Z, Li L. Cost-Effectiveness of Lenvatinib Plus Pembrolizumab or Everolimus as First-Line	Jako źródło wartości użyteczności w Wang 2022 podano opracowanie Wan

Kod badania	Publikacja	Powód
	Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Front Oncol. 2022 Jun 21;12:853901.	2019 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wan 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016), Su 2020 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Su 2020 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010) oraz Li 2021 (publikacja włączona i opisana w niniejszej analizie).
Wu 2018	Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2018 Nov 20;6(1):124.	W Wu 2018 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Amdahl 2016, de Groot 2018 oraz Hoyle 2010 (publikacje włączone i opisane w ramach niniejszej analizy). W Wu 2018 w zakresie wartości użyteczności wykorzystano również publikację McCrea 2018, publikacja w której oceniano niwolumab stosowany w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego, tj. publikacja niespełniająca kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Yang 2010	Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer. 2010 May 11;102(10):1456-60.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Yang 2010 raportowano wyjściowe wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy Pub-Med zidentyfikowano 16 publikacji, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Większość zidentyfikowanych publikacji stanowiły analizy ekonomiczne, w których autorzy samodzielnie oszacowali wartości użyteczności, bądź korzystali z istniejących wartości użyteczności zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury. Większość zidentyfikowanych wartości użyteczności dotyczyła konkretnych substancji, natomiast w modelu wartości użyteczności przypisano dla stanów zdrowia i były one takie same niezależnie od stosowanej terapii. Wyjątek stanowią publikacje: De Groot 2018, Kilonzo 2013 oraz Swinburn 2010,

w których raportowano ogólne wartości użyteczności, bez ograniczenia do konkretnych substancji. W badaniu Swinburn 2010, autorzy oszacowali wartości użyteczności za pomocą bezpośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. metody handlowania czasem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], w przypadku wartości użyteczności preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności uzyskane metodami bezpośrednimi można rozważyć w sytuacji, gdy nie zidentyfikuje się żadnych wartości użyteczności oszacowanych przy wykorzystaniu pośrednich metod.

W Tab. 59 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Tab. 59. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Amdahl 2016	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie.</p> <p>Autorzy samodzielnie oszacowali wartości użyteczności dla stanu: choroba bez progresji. Średnie wartości użyteczności dla stanu choroby bez progresji oszacowano przez połączenie danych na temat częstości występowania i czasu trwania AE w badaniu COMPARZ [Motzer 2013] z równaniem regresji reprezentującym zależność AE od wartości użyteczności. Równanie regresji oszacowano na podstawie danych z badania VEG105192 [Sternberg 2010]. Zastosowano uogólniony model regresji liniowej. W równaniu regresji jako zmienną zależną wykorzystano wartości użyteczności EQ-5D oraz wyjściową charakterystykę pacjentów.</p> <p>W przypadku stanu: progresja choroby, wartość użyteczności przyjęto na podstawie danych raportowanych w Chabot 2010 – użyteczności oszacowane na podstawie EQ-5D (badanie wykluczone z niniejszej analizy, z powodu braku wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu). W zakresie progresji choroby przyjęto wartość użyteczności raportowaną dla pacjentów stosujących BSC.</p> <p>Przy opisie modelu podano informacje, że w zakresie dekrementu użyteczności</p>	<p>Choroba bez progresji (pazopanib): 0,7089 (SE=0,0193)</p> <p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,6832 (SE=0,0236)</p> <p>Progresja choroby (BSC): 0,5509</p> <p>Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3/4 stopnia (zdarzenia niepożądane obserwowane częściej w grupie sunitynibu): -0,2044 (SE=0,0682)</p> <p>Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3/4 stopnia (inne zdarzenia): -0,1101 (SE=0,0448)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	z powodu wystąpienia AE w modelu wykorzystano wartości raportowane w badaniu Swinburn 2010 oraz wartości raportowane w przeglądzie dotyczącym wartości użyteczności związanych z AE występującymi podczas chemioterapii – Shabaruddin 2013. W publikacji nie podano konkretnie jakie wartości wykorzystano z powyżej wymienionych źródeł. W publikacji Amdahl 2016 zaznaczono jedynie, że w przypadku AE dla których nie zidentyfikowano wartości dekrementu użyteczności, przyjęto ogólne wartości spadku użyteczności opracowane na podstawie wyników badania COMPARZ (EQ-5D).	
Amdahl 2017	Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. W Amdahl 2017 wartości użyteczności dla stanu: choroba bez progresji oszacowano tak samo jak w przypadku Amdahl 2016, przy czym w publikacji nie podano ich ostatecznych wartości, a jedynie w tekście podkreślono, że były one inne niż w Amdahl 2016. W zakresie wartości użyteczności dla stanu: progresja choroby przyjęto dane z Chabot 2010.	Progresja choroby (BSC): 0,5509
Bensimon 2020	Analiza ekonomiczna oceniająca pembrolizumab + aksytynib, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. W Bensimon 2020 raportowano dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia nasilenia. Dekrement oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-426 (EQ-5D-3L).	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE 3+ stopnia: -0,057 (SE=0,010)
De Groot 2018	Wartości użyteczności oszacowane dla pacjentów uwzględnionych w rejestrze pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym prowadzonym w Holandii. Większość pacjentów uwzględnionych w rejestrze, otrzymywała pierwszą linię leczenia sunitynibem (80%). Wartości użyteczności wyznaczone przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L.	Brak progresji choroby (I linia leczenia): 0,76 (SD=0,18) Progresja choroby: 0,66 (SD=0,30)
Delea 2015	Analiza ekonomiczna porównująca pazopanib z sunitynibem, stosowane	Choroba bez progresji (pazopanib): 0,7487 (SE=0,027)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	<p>w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania PIECES (kwestionariusz EQ-5D). W modelu omawianym w Dalea 2015 wykorzystano również wartość użyteczności dla stanu: progresja choroby, jednak nie podano jej w publikacji.</p> <p>W komentarzu do publikacji Dalea 2015 [Benedict 2015] – publikacja wykluczona z niniejszego przeglądu, autorzy podważali wiarygodność wartości użyteczności wykorzystanych w Dalea 2015.</p>	<p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,6918 (SE=0,030)</p>
Kilonzo 2013	<p>W publikacji Kilonzo 2013 nie raportowano żadnych wartości użyteczności. Publikacja dotyczyła oceny pazopanibu stosowanego w I linii leczenia raka nerki – ocena wykonana przez NICE. W celu sprawdzenia wartości użyteczności wykorzystanych w modelu złożonym do NICE odwołano się do głównego źródła, tj. dokumentów raportowanych na stronie NICE.</p> <p>W przypadku choroby bez progresji, wartość użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania VEG105192 [Stenberg 2010], wyniki uzyskane z kwestionariusza EQ-5D.</p> <p>W przypadku progresji choroby na podstawie informacji przedstawionych w Remark 2008 i Parasuraman 2008 (abstrakt) przyjęto, że w przypadku wystąpienia progresji następuje 15% redukcja wartości użyteczności.</p>	<p>Choroba bez progresji: 0,70 (SE=0,01) Progresja choroby: 0,59 (brak parametrów zmienności)</p>
Mason 2023	<p>Analiza ekonomiczna. Wartości użyteczności oszacowane na podstawie opublikowanych badań.</p>	<p>Użyteczność na poziomie 0,76 dla wszystkich pacjentów w terapii pierwszego rzutu.</p>
Mihajlović 2013	<p>Analiza ekonomiczna dotycząca ewerolimusu stosowanego w II linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Serbii.</p> <p>W publikacji nie podano żadnych wartości użyteczności, podano jedynie odniesienie do pracy Thompson 2010, na podstawie której opracowano wartości użyteczności uwzględnione w modelu. W publikacji Thompson 2010 raportowano m.in. wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii.</p>	<p>Pacjenci z grupy pośredniego/korzystnego ryzyka (wartości użyteczności raportowano w submisji firmy Pfizer złożonej do NICE, EQ-5D, [NICE 2008]):</p> <p>Choroba wolna od progresji (sunitynib, IFN, bewacyzumab + interferon): 0,78 (SE=0,01)</p> <p>Progresja choroby (sunitynib, IFN, bewacyzumab + interferon): 0,70 (SE=0,02)</p> <p>Pacjenci z grupy niekorzystnego ryzyka (wartości użyteczności raportowano</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		w submisji złożonej do NICE, EQ-5D, [Wyeth 2008]): Choroba wolna od progresji (temsyrolimus): 0,60 (SE=0,06) Progresja choroby (temsyrolimus): 0,45 (SE=0,04)
Remák 2008	Wartości użyteczności opracowano na podstawie wyników badania porównującego sorafenib względem interferonu alfa, stosowanych w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego – Motzer 2007. W Remák 2008 nie zaznaczono wprost, że podane wartości użyteczności dotyczą stanu bez progresji czy też stanu po progresji choroby (na podstawie opisu przedstawionego w Remark 2008, samodzielnie dokonano podziału wartości użyteczności prezentowanych w publikacji na wartości użyteczności dla stanu PFS). W przypadku stanu po progresji choroby, w Remark 2008 wartości użyteczności opracowano na podstawie wyników badania dotyczącego sunitynibu stosowanego w 2.I linii leczenia (danych nie podano w tabelce, ze względu na niewłaściwą populację).	Choroba bez progresji (sunitynib): 0,72125 Choroba bez progresji (interferon alfa): 0,71530
Shay 2021	Analiza ekonomiczna dotycząca niwolumabu + ipilumabu stosowanego w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. W analizie ekonomicznej nie podano wprost czy raportowane wartości użyteczności dotyczą stanu przed progresją choroby, przyjęto, że w analizie raportowano wartości użyteczności dla poszczególnych substancji dla stanu PFS. W modelu nie uwzględniono wartości użyteczności dla stanu progresja choroby, a jedynie raportowano wartości użyteczności dla II linii leczenia raka nerki (nieuwzględnione w niniejszym dokumencie, ze względu na brak takiego stanu w analizowanym modelu). Wartości użyteczności wyznaczono w oparciu o wyniki kwestionariusza <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symposium Index 19</i> (FKSI-19).	Choroba bez progresji (niwolumab + ipilumab): 0,8280 Choroba bez progresji (pembrolizumab + aksytynib): 0,8700 Choroba bez progresji (awelumab + aksytynib): 0,8200
Swinburn 2010	Wartości użyteczności opracowane za pomocą bezpośredniej metody pomiaru	Choroba bez progresji: 0,795 (95%CI: 0,761; 0,830)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	<p>użyteczności: metody handlowania czasem.</p> <p>Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów.</p>	<p>Progresja choroby: 0,355 (95%CI: 0,299; 0,412)</p> <p>Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem AE:</p> <p>Anemia: -0,12</p> <p>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: - 0,33</p> <p>Biegunka: -0,26</p> <p>Zmęczenie: -0,20</p> <p>Nadciśnienie: -0,15</p> <p>Zapalenie śluzówki: -0,27</p> <p>Nudności: -0,26</p>
Wang 2023	<p>Analiza ekonomiczna porównująca kabozantynib + niwolumab z sunitynibem, stosowane w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Chinach. Jako źródło wartości użyteczności podano analizę ekonomiczną Li 2021.</p>	<p>Choroba bez progresji niwolumab + kabozantynib: 0,82</p> <p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,73</p> <p>Progresja choroby (BSC): 0,66</p> <p>Brak użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3): 0,157</p>
Watson 2020	<p>Analiza ekonomiczna dotycząca pembrolizumabu + aksytynibu stosowanego w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Wartość użyteczności dla ramienia niwolumabu + ipilumabu opracowano na podstawie wyników badania CheckMate 214, z wykorzystaniem wyników kwestionariusza <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symposium Index 19</i> (FKSI-19). Wartość użyteczności dla ramienia pembrolizumabu + aksytynib oszacowano na podstawie danych przekazanych przez eksperta. Wartość użyteczności dla stanu progresji choroby, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w De Groot 2018.</p>	<p>Choroba bez progresji (niwolumab + ipilumab): 0,82</p> <p>Choroba bez progresji (pembrolizumab + aksytynib): 0,77</p> <p>Progresja choroby: 0,66</p>
Zhu 2020	<p>Analiza ekonomiczna dotycząca pembrolizumabu + aksytynibu stosowanego w I linii leczenia raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Wartość użyteczności dla stanu wolnego od progresji, dla ramienia pembrolizumabu + aksytynib przyjęto na takim samym poziomie jak wartość użyteczności dla niwolumabu + ipilumabu raportowaną w Watson 2020 (użyteczność wyznaczona w oparciu</p>	<p>Choroba bez progresji (pembrolizumab + aksytynib): 0,82</p> <p>Choroba bez progresji (sunitynib): 0,73</p> <p>Progresja choroby: 0,66</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	o kwestionariusz FKSI-19). Jako źródło wartości użyteczności dla sunitynibu podano opracowanie Wan 2019 (opracowanie wyłączone z niniejszej analizy, ze względu na fakt, że w Wan 2019 wykorzystano takie same wartości użyteczności jak raportowane w publikacjach Remark 2008, De Groot 2018 i Amdahl 2016). Wartość użyteczności dla stanu progresji choroby, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w De Groot 2018.	
Li 2021	Analiza ekonomiczna dotycząca niwolumabu + kabozantynibu oraz sunitynibu stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych. Jako źródło wartości użyteczności dla dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AEs stopnia ≥ 3 podano opracowanie Rini 2020.	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AEs stopnia ≥ 3 : 0,157.

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących kabozantynibu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem w populacji nieleczonych dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 60 i Tab. 61.

Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 20.07.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	655
#2	cabozantinib[Text Word]	1 582
#3	Cometriq[Text Word]	10
#4	XL 184[Text Word]	28

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	XL184 cpd[Text Word]	0
#6	BMS 907351[Text Word]	5
#7	BMS907351[Text Word]	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 595
#9	Economics[MeSH Terms]	662 611
#10	Economic*[Text Word]	795 834
#11	cost[Text Word]	632 764
#12	#9 OR #10 OR #11	1 450 903
#13	#8 AND #12	44

Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 20.07.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib	511
#2	Cometriq	6
#3	XL 184	78
#4	XL184 cpd	0
#5	BMS 907351	4
#6	BMS907351	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	587
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	18 264
#9	Economic*	39 876
#10	cost*	100 348
#11	#8 OR #9 OR #10	116 863
#12	#7 AND #11	48

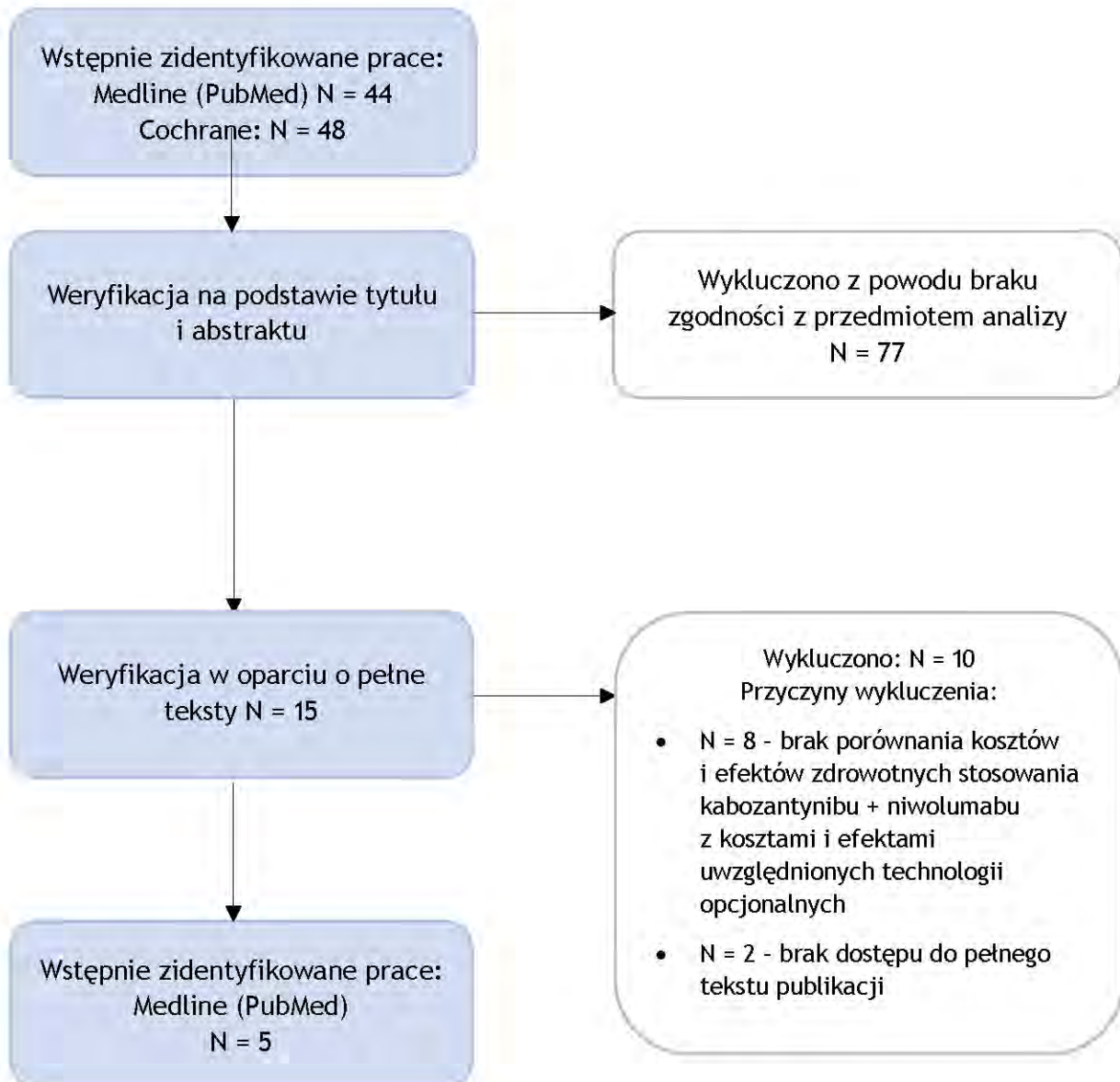
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 92 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. 15 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 opracowań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 30.

Rys. 30 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 63 i Tab. 62 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 62 Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Li 2021	Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib as a First-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. <i>Front Pharmacol.</i> 2021 Dec 13;12:736860.
Li 2021b	Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Frontline Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapies. <i>Front Pharmacol.</i> 2021 Sep 9;12:718014.
Liao 2021	Liao W, Lei W, Feng M, Yang Y, Wu Q, Zhou K, Bai L, Wen F, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. <i>Adv Ther.</i> 2021 Dec;38(12):5662-5670.
Wang 2023	Wang H, Wang Y, Li L, Zhou H, Lili S, Li L, Yike S, Aixia M. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. <i>Front Public Health.</i> 2022 Sep 7;10:954264. doi: 10.3389/fpubh.2022.954264. PMID: 36159269; PMCID: PMC9490003.
Yoo 2022	Yoo M, Nelson RE, Cutshall Z, Dougherty M, Kohli M. Cost-Effectiveness Analysis of Six Immunotherapy-Based Regimens and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Public Payer Perspective. <i>JCO Oncol Pract.</i> 2023 Mar;19(3):e449-e456. doi: 10.1200/OP.22.00447. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36599117; PMCID: PMC10022876.

Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Bensimon 2020	Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, Briggs A, Young J, Feng Y, Song Y, Signorovitch J, Adejoro O, Chakravarty A, Chen M, Perini RF, Geynisman DM. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020 Sep;36(9):1507-1517.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. sunitynibu, pazopanibu, kabozantynibu bądź niwolumabu + ipilimumabu. Główną interwencją ocenianą w Bensimon 2020 był pembrolizumab + aksytynib i wszystkie wyniki przedstawione w publikacji były raportowane dla porównania pembrolizumabu + aksytynibu względem uwzględnionych substancji, tym monoterapii kabozantynibem.
Edwards 2018	Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, Masento N, Salih F. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych,

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	economic evaluation. <i>Send to Health Technol Assess.</i> 2018 Jan;22(6):1-278.	tj. sunitynibu, pazopanibu, kabozantynibu bądź niwolumabu + ipilimumabu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantynibem (monoterapia) względem ewerolimusu, aksytynibu, niwolumabu bądź BSC.
Gebrael 2023	Gebrael G, Sahu KK, Agarwal N, Maughan BL. Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2023 Dec 31;19(1):2193528. doi: 10.1080/21645515.2023.2193528. Epub 2023 Apr 16. PMID: 37062953; PMCID: PMC10114990.	Brak informacji dotyczących efektywności kosztowej.
Geynisman 2022	Geynisman DM, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, Huo S, Del Tejo V, Du EX, Yang X, Betts KA, Choueiri TK, McGregor B. Temporal Trends in Grade 3/4 Adverse Events and Associated Costs of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Drug Investig.</i> 2022 Jul;42(7):611-622. doi: 10.1007/s40261-022-01170-6. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35696045; PMCID: PMC9250488.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w celu oceny czasowych trendów częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 i związanych z nimi kosztów terapii skojarzonej niwolumabem i kabozantynibem w porównaniu z monoterapią sunitynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów z aRCC.
Liu 2022	Liu R, Qiu K, Wu J, Jiang Y, Wu P, Pang J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. <i>Immunotherapy.</i> 2022 Aug;14(11):859-869.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Mason 2023	Mason NT, Joshi VB, Adashek JJ, Kim Y, Shah SS, Schneider AM, Chadha J, Jim HSL, Byrne MM, Gilbert SM, Manley BJ, Spiess PE, Chahoud J. Cost Effectiveness of Treatment Sequences in Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2023 Jun;6(3):331-338. doi: 10.1016/j.euo.2023.01.011. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36797084.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantynibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
McGregor 2023	McGregor B, Geynisman DM, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, Del Tejo V, Du EX, Yang X, Sendhil SR, Betts KA, Huo S. Grade 3/4 Adverse Event Costs of Immuno-oncology Combination Therapies for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>Oncologist</i> . 2023 Jan 18;28(1):72-79. doi: 10.1093/oncolo/oyac186. PMID: 36124890; PMCID: PMC9847521.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona w celu oceny danych dotyczących kosztów zdarzeń niepożądanych.
Meng 2018	Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinet J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2018 Apr 23;10:243-250.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantinibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. sunitynibu, pazopanibu, kabozantinibu bądź niwolumabu + ipilimumabu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantinibem (monoterapia) względem ewerolimusu, aksytynibu bądź niwolumabu.
Swallow 2018	Swallow E, Messali A, Ghate S, McDonald E, Duchesneau E, Perez JR. The Additional Costs per Month of Progression-Free Survival and Overall Survival: An Economic Model Comparing Everolimus with Cabozantinib, Nivolumab, and Axitinib for Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Send to J Manag Care Spec Pharm</i> . 2018 Apr;24(4):335-343.	Brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania kabozantinibu + niwolumabu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. sunitynibu, pazopanibu, kabozantinibu bądź niwolumabu + ipilimumabu. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji pacjentów po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), w której porównano koszty leczenia kabozantinibem (monoterapia) względem ewerolimusu, aksytynibu bądź niwolumabu. W powyżej analizie nie szacowano wartości ICUR/ICER, a jedynie koszty miesięczne przeżycia oraz koszty

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		miesięczne przeżycia wolnego od progresji.
Tempelaar 2022	Tempelaar S, Kroep S, Marie L, Juban L, Kurt M, Ejzykowicz F, May JR, Gaudin AF, Dhanji N, Branchoux S. POSA150 Cost-Effectiveness Analysis of First-Line (1L) Systemic Treatments in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) in France, Value in Health, Volume 25, Issue 1, Supplement, 2022, Page S63, ISSN 1098-3015.	Praca stanowi abstrakt, brak publikacji pełnotekstowej.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia – Wang 2022, Yoo 2022, Li 2021, Liao 2021, Li 2021b.

W ramach analiz: Li 2021, Liao 2021, Wang 2023 i Yoo 2022 autorzy porównali kabozantynib + niwolumab vs sunitynib. Trzy analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, jedną z perspektywy płatnika publicznego w Chinach. W ramach wszystkich wyżej wymienionych analiz wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia lekiem sunitynib, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Oszacowany w ramach wyżej wymienionych analiz ICUR nie mieścił się w progu opłacalności obowiązującym w Stanach Zjednoczonych, jak i w progu opłacalności obowiązującym w Chinach.

W Li 2021b autorzy porównali kabozantynib + niwolumab vs sunitynib i vs niwolumab + ipilimumab. W ramach analizy Li 2021b również wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib + niwolumab jest droższe od leczenia zarówno lekiem sunitynib jak i niwolumab + ipilimumab, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR nie mieścił się w progu opłacalności obowiązującym w Stanach Zjednoczonych zarówno w przypadku porównania vs sunitynib jak i w przypadku porównania vs niwolumab + ipilimumab.

W Tab. 64 podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 64 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Parametr	Li 2021	Liao 2021	Li 2021b	Wang 2023	Yoo 2022
Wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieleczonym zaawansowanym RCC	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z nieleczonym zaawansowanym RCC	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów zaawansowanym RCC	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym RCC
Kraj	Stany Zjednoczone	Stany Zjednoczone	Stany Zjednoczone	Chiny	Stany Zjednoczone
Porównanie	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib vs niwolumab + ipilimumab	Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib	niwolumab + kabozantynib vs sunitynib
Perspektywa	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych	Chiński system opieki zdrowotnej	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych
Źródło danych klinicznych	Badanie CheckMate 9ER	Badanie CheckMate 9ER	Badania CheckMate 9ER, Motzer 2018, Motzer 2019, KEYNOTE-426 i Motzer 2021	Badanie CheckMate 9ER	CHECKMATE-214, KEYNOTE-426, JAVELIN RENAL 101, CHECKMATE 9 ER, CLEAR, IMmotion-151

Parametr	Li 2021	Liao 2021	Li 2021b	Wang 2023	Yoo 2022
Stany wyróżnione w modelu	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie CheckMate 9ER	Badania Wu 2018, Wan 2017, Wan 2019	Badania Wu 2018, Cella 2018, de Groot 2018, Wan 2019, Patel 2021	CheckMate 9ER	CHECKMATE-214, KEYNOTE-426, JAVELIN RENAL 101, CHECKMATE 9 ER, CLEAR, IMmotion-151
Horyzont obserwacji	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni	20 lat	10 lat
Długość cyklu	42 dni	6 tygodni	42 dni	6 tygodni	4 tygodnie
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY vs sunitynib Różnica kosztów: 285 033 \$ Różnica QALY: 0,56 ICER: 508 987 \$/QALY	Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY vs sunitynib Różnica kosztów: 425 123 \$ Różnica QALY: 0,49 ICER: 863 720 \$/QALY	Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY vs sunitynib Różnica kosztów: 244 794 \$ Różnica QALY: 0,86 ICER*: 284 644 \$/QALY vs niwolumab + ipilimumab Różnica kosztów: 177 850 \$ Różnica QALY: 0,57 ICER*: 312 018 \$/QALY	Próg opłacalności: 38 024\$/QALY vs sunitynib Różnica kosztów: 252 943 \$ Różnica QALY: 0,86 ICER: 292 945 \$/QALY	Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY vs sunitynib Różnica kosztów: 435 476 \$ Różnica QALY: 0,98 ICER*: 444 363 \$/QALY

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 65. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozporządzenie MZ 2021, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, 50 lat	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Populacja	Subpopulacje wyodrębnione ze względu na grupę rokowniczą: pośrednie rokowanie pośrednie/niekorzystne rokowanie niekorzystne rokowanie	Nie	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, rozdział 1.3
Technologie opcjonalne	Pośrednie rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs sunitynib Kabozantynib + niwolumab vs pazopanib Pośrednie lub niekorzystne rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib Kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab Niekorzystne rokowanie Kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus	Nie	Zgodnie z zapisami wnioskowanego oraz obowiązującego programu lekowego, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek pacjentów [lata]	██████████	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane opracowane na podstawie wejściowej charakterystyki demograficznej pacjentów uwzględnionych w badaniu CheckMate 9ER (w przypadku wieku pacjentów i masy ciała – dane przekazane przez wnioskodawcę, w przypadku odsetka mężczyzn dane opublikowane w głównej publikacji do badania CheckMate 9ER) [Choueiri 2021], rozdział 1.3
Masa ciała [kg]	██████████	Nie	
Odsetek mężczyzn [%]	73,9% (SE=7,39%)	Nie	
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych interwencji	Porównanie vs sunitynib Dane z badania CheckMate 9ER z wykorzystaniem wspólnego dopasowania [w modelu ekonomicznym opcja opisana jako <i>9ER study -based (jointly fitted)</i>] Porównanie vs pazopanib, niwolumab + ipilimumab, kabozantynib, temsyrolimus Wyniki własnego porównania pośredniego opartego na HR (w modelu ekonomicznym opcja opisana jako <i>NMA-based HR</i>)	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Badanie CheckMate 9ER, wyniki własnego porównania pośredniego, rozdział 2.3.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych																																															
Krzywe parametryczne	PFS: rozkład log-normalny OS: rozkład Weibulla	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, zgodnie z algorytmem przedstawionym w Latimer 2013, rozdział 2.3																																															
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia																																																		
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane 3. oraz 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów	Nie	Dane opracowane na podstawie zidentyfikowanych badań, rozdział 2.3.4																																															
Czas trwania zdarzeń niepożądanych [tygodnie]	3,1	Nie	Dane opracowane na podstawie badania CheckMate 9ER, rozdział 2.3.4																																															
Średnia liczba epizodów zdarzeń niepożądanych na pacjenta	1,3	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości																																																
Wartości użyteczności																																																		
Stan bez progresji choroby	0,848	Tak, testowane zarówno w scenariuszowej jak i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości oszacowane na podstawie danych z badania CheckMate 9ER dla daty odcięcia w maju 2022, rozdział 2.5																																															
Progresja choroby	0,832	Tak, testowane zarówno w scenariuszowej jak i probabilistycznej analizie wrażliwości																																																
Dekrement użyteczności dla AE	-0,0399	Nie																																																
Dostosowanie wartości użyteczności w zależności od wieku pacjentów	Tak	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5																																															
II linia leczenia																																																		
Rodzaj terapii stosowanej w II linii	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wyjściowa terapia</th> <th colspan="5">Terapie dostępne w II linii leczenia</th> </tr> <tr> <th>AKS</th> <th>NIW</th> <th>EWE</th> <th>KAB</th> <th>BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KAB + NIW</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>SUN</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>PAZ</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>KAB</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>NIW + IPI</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>TESM</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table>	Wyjściowa terapia	Terapie dostępne w II linii leczenia					AKS	NIW	EWE	KAB	BSC	KAB + NIW	■	■	■	■	■	SUN	■	■	■	■	■	PAZ	■	■	■	■	■	KAB	■	■	■	■	■	NIW + IPI	■	■	■	■	■	TESM	■	■	■	■	■	Nie	Dane opracowane na podstawie wyników ankiety, rozdział 2.4
Wyjściowa terapia	Terapie dostępne w II linii leczenia																																																	
	AKS	NIW	EWE	KAB	BSC																																													
KAB + NIW	■	■	■	■	■																																													
SUN	■	■	■	■	■																																													
PAZ	■	■	■	■	■																																													
KAB	■	■	■	■	■																																													
NIW + IPI	■	■	■	■	■																																													
TESM	■	■	■	■	■																																													
Czas oczekiwania do rozpoczęcia terapii w II linii [tygodnie]	■	Nie	Na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych, rozdział 2.4																																															

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami [tygodnie]		Nie	Dane opracowane na podstawie zidentyfikowanych badań, wyników ankiety oraz informacji przedstawionych w raportach zamieszczonych na stronie NICE, rozdział 2.4
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie i koszty leczenia kabozantynibem stosowanym w skojarzeniu z niwolumabem (koszt za dzień kuracji, jedna tabletką)	Dawkowanie: 1 tabletką dziennie, dawka 40 mg Cena bez RSS: Cena z RSS:	Nie	Cena bez RSS oszacowana na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ (proponowane ceny bez uwzględnienia RSS są tożsame z obecnie obowiązującymi cenami urzędowymi leku Cabometyx®), natomiast cena z RSS przekazana przez wnioskodawcę, dawkowanie na podstawie ChPL Cabometyx, rozdział 2.6.1
Względna intensywność dawki kabozantynibu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem		Nie	Na podstawie danych z badania CheckMate 9ER (dane przekazane przez wnioskodawcę), rozdział 2.6.1
Dawkowanie i koszty leczenia niwolumabem stosowanym w skojarzeniu z kabozantynibem (koszt za mg)	Dawkowanie: 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie. Maksymalny czas trwania leczenia w I linii to 24 miesiące. Koszt za mg:	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Cabometyx, rozdział 2.6.1
Względna intensywność dawki niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem		Nie	Na podstawie danych z badania CheckMate 9ER (dane przekazane przez wnioskodawcę), rozdział 2.6.1
Dawkowanie i koszty leczenia kabozantynibem stosowanym w monoterapii w I i II linii leczenia (koszt za dzień kuracji, jedna tabletką)	Dawkowanie: 1 tabletką dziennie, dawka 60 mg Cena:	Nie	, dawkowanie na podstawie ChPL Cabometyx, rozdział 2.6.1
Względna intensywność dawki kabozantynibu stosowanego w monoterapii w I i II linii leczenia		Nie	Badanie CABOSUN, rozdział 2.6.1
Dawkowanie i koszty leczenia ipilimumabem + niwolumabem (koszt za mg)	Dawkowanie: Faza indukcji: niwolumab 3 mg/kg mc. + ipilimumab 1 mg/kg mc. Co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Faza podtrzymania: niwolumab 480 mg co 4 tygodnie – taką samą dawkę uwzględniono również w przypadku II linii leczenia niwolumabem. Koszt za mg niwolumabu: Koszt za mg ipilimumabu:	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Yervoy i ChPL Opdivo, rozdział 2.6.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Względna intensywność dawki ipilimumabu + niwolumabu	Niwolumab: 100%, w II linii leczenia również przyjęto intensywność na poziomie 100% Ipilimumab: 100%	Nie	Intensywność dawkowania za autorami modelu, rozdział 2.6.2
Dawkowanie i koszty leczenia sunitynibem	Dawkowanie: 50 mg/dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni Koszt za mg: ██████████	Nie	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Sutent, rozdział 2.6.1
Względna intensywność dawki sunitynibu	██████████	Nie	Na podstawie danych z badania CheckMate 9ER (dane przekazane przez wnioskodawcę), rozdział 2.6.1
Dawkowanie i koszty leczenia pazopanibem	Dawkowanie: 800 mg/dobę Koszt za mg: ██████████	Nie	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Votrient, rozdział 2.6.1
Względna intensywność dawki pazopanibu	86%	Nie	Badanie COMPARZ [NICE 2010], rozdział 2.6.1
Dawkowanie i koszty leczenia aksytynibem	Dawkowanie: 5 mg/2 x dobę Koszt za mg: ██████████	Nie	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Inlyta, rozdział 2.6.2
Względna intensywność dawki aksytynibu	100%	Nie	Intensywność dawkowania za autorami modelu, rozdział 2.6.2
Dawkowanie i koszty leczenia ewerolimusem	Dawkowanie: 10 mg/dobę Koszt za mg: ██████████	Nie	Dane sprzedażowe NFZ za luty 2024, dawkowanie na podstawie ChPL Afinitor, rozdział 2.6.2
Względna intensywność dawki ewerolimusu	100%	Nie	Intensywność dawkowania za autorami modelu, rozdział 2.6.2
Koszt leczenia BSC (na miesiąc)	██████████	Nie	Zużycie opracowano na podstawie wyników ankiety wykorzystanej we wcześniejszej analizie z 2019 roku [AWA kabozantynib 2019], koszty na podstawie danych przedstawionych w zarządzeniach Prezesa NFZ, obwieszczeniu MZ, danych sprzedażowych NFZ za luty 2024, rozdział 2.6.3
Podanie leczenia (koszt na jedno podanie ipilimumabu/niwolumabu/temsyrolimusu)	798,22 PLN	Nie	Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 49/2024/DGL, rozdział 2.6.4
Monitorowanie leczenia (roczny ryczałt)	5 246,36 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 49/2024/DGL, rozdział 2.6.5
Koszt opieki terminalnej	14 500,95 PLN	Tak, testowane zarówno w scenariuszowej jak i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za IV kwartał 2023, IV kwartał 2022 roku i zarządzenia 41/2024/DSOZ, rozdział 2.6.6

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla kabozantynibu + niwolumabu	3 141,90 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Zarządzenia prezesa NFZ: 37/2024/DSOZ i 2/2024/DSOZ, dane z JGP, rozdział 2.6.7
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla ipilimumabu + niwolumabu	485,62 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla kabozantynibu	3 880,05 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla sunitynibu	3 394,50 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla pazopanibu	888,64 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla temsyrolimusu	1 528,37 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	

AKS – aksytynib; BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; NIW – niwolumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PAZ – pazopanib; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); SUN – sunitynib; TEM – temsyrolimus; TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*).

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu *Dane kosztowe*. Polskie dane kosztowe, podpięto w arkuszu *User Input*. Model operuje na nazwach zmiennych, które zostały zdefiniowane w arkuszu *Variables*.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- główne arkusze (nieoznaczone żadnym kolorem):
 - *Home, Introduction* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Results, Analysis* – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;
 - *SA* – arkusz z wynikami scenariuszowej analizy wrażliwości.
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem zielonym):
 - *User Inputs* – arkusz, w którym podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Variables* – arkusz podsumowujący wszystkie zmienne wykorzystane w modelu, z powyższego arkusza pobierane są dane zarówno do deterministycznej jak i probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - *Resources* – arkusz zawierający dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dane dotyczące substancji stosowanych w II linii leczenia oraz tablice trwania życia;
 - *Drug Costs* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych poszczególnych substancji uwzględnionych w modelu;
 - *AE calculation* – arkusz zawierający podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
 - *Curve Data* – arkusz zawierający dane wejściowe potrzebne do wygenerowania krzywych parametrycznych OS, PFS oraz TTD oraz dane z porównania pośredniego, tj. HR;
 - *CurveAvailability* – arkusz podsumowujący dostępne dane (krzywe Kaplana-Meiera, wartości HR), dla poszczególnych komparatorów ocenianych w przypadku poszczególnych grup rokowniczych;

- *Dane kosztowe Polska* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
- *Udział dawek kabozantynibu* – kalkulacja udziału wnioskowanych dawek kabozantynibu w rynku.
- arkusze obliczeniowe modelu (oznaczone kolorem fioletowym):
 - *E.NivoCabo, E.Suni, E.Pazo, E.Cabo, E.Nivoipi, E.Temsiro* – główne obliczenia dla ramienia kabozantynibu + niwolumabu, sunitynibu, pazopanibu, kabozantynibu, ipilimumabu + niwolumabu i temsyrolimusu.
 - *PSA* – arkusz obliczeniowy do PSA.
- arkusze dodatkowe (oznaczone kolorem granatowym):
 - *UIData* – arkusz zawierający dane dotyczące progu opłacalności w Polsce oraz dane wykorzystane w celu wykonania list rozwijanych;
 - *HalfCycleCorr* – arkusz, w którym uwzględniono korektę połowy cyklu;
 - *Nma.HR* – arkusz, w którym wykorzystywane są współczynniki HR w celu wygenerowania krzywych PFS i OS dla poszczególnych uwzględnionych terapii;
 - *Curve_Waning* – arkusz, w którym generowane są krzywe z uwzględnieniem scenariusza dotyczącego zanikania korzyści terapeutycznych;
 - *Curves i Curve_limit* – arkusz z wygenerowanymi krzywymi OS, PFS i TTD dla poszczególnych analizowanych substancji oraz poszczególnych grup rokowniczych;
 - *PFS_based_on_TOT* – arkusz, w którym w miejsce krzywej PFS uwzględniana jest krzywa TTD – jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości;
 - *Dane NFZ koszt substancji, DGL 2018, DGL 2019, DGL 2020, DGL 2021, DGL 2022, DGL 2023, Dane NFZ_PL, Dane NFZ_Apteka* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu *Analysis*), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: *SA*. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Przed przystąpieniem do wykonania scenariuszowej analizy wrażliwości, należy zweryfikować czy wszystkie ustawienia w modelu są zgodne z analizą podstawową. W celu wygenerowania wyników analizy scenariuszowej, należy uruchomić przycisk *SA* umieszczony w arkuszu *SA*. Czas trwania takiej analizy to kilka minut.

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu *Analysis*. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce L60 w arkuszu *Analysis*, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilka minut (czas trwania analizy generowany jest w komórce C60 w arkuszu *Analysis*). W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	16
Rys. 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wśród wszystkich randomizowanych pacjentów z badania CheckMate 9ER.	20
Rys. 3 Wspólne dopasowanie dla danych OS z badania CheckMate 9ER – kabozantynib + niwolumab, populacja ogólna.	21
Rys. 4 Wspólne dopasowanie dla danych OS z badania CheckMate 9ER – sunitynib, populacja ogólna.	21
Rys. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wśród wszystkich randomizowanych pacjentów z badania CheckMate 9ER.	23
Rys. 6 Wspólne dopasowanie dla danych PFS z badania CheckMate 9ER – kabozantynib + niwolumab, populacja ogólna.	23
Rys. 7 Wspólne dopasowanie dla danych PFS z badania CheckMate 9ER – sunitynib, populacja ogólna.	24
Rys. 8 Krzywa ToT z badania CheckMate 9ER.	26
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	70
Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenie leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	70
Rys. 11 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.	71
Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS.	71
Rys. 13 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	81
Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	81
Rys. 15 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.	82
Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.	82
Rys. 17 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	92
Rys. 18 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	92
Rys. 19 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	93
Rys. 20 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie. ...	93

Rys. 21 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	103
Rys. 22 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs niwolumabu + ipilimumabu, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	103
Rys. 23 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie....	104
Rys. 24 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	104
Rys. 25 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.	113
Rys. 26 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.	113
Rys. 27 Wykres rozrzutu dla porównania skojarzenia leków kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.	114
Rys. 28 Krzywa akceptowalności dla porównania skojarzenia leków kabozantynibu + niwolumabu vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.	114
Rys. 29 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	124
Rys. 30 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	143

Spis tabel

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.	11
Tab. 2. Ceny preparatów Cabometyx®.....	13
Tab. 3. Podsumowanie struktury modelu.....	17
Tab. 4. Podsumowanie kluczowych parametrów wejściowych z zakresu skuteczności.	19
Tab. 5. Statystyki AIC, AICC oraz BIC dla wspólnego dopasowania dotyczącego OS z badania CheckMate 9ER, populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem.....	22
Tab. 6. Statystyki AIC, AICC oraz BIC dla wspólnego dopasowania dotyczącego PFS z badania CheckMate 9ER, populacja pacjentów z pośrednim rokowaniem.....	24
Tab. 7. Scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych – wspólne dopasowanie do danych z badania CheckMate 9ER. ...	25
Tab. 8. Wartości HR wykorzystane w modelu dla poszczególnych subpopulacji – dane dla PFS.....	27
Tab. 9. Wartości HR wykorzystane w modelu dla poszczególnych subpopulacji – dane dla OS.....	28
Tab. 10. Statystyki DIC dla danych dotyczących OS i PFS.	29
Tab. 11. Scenariusze analizy wrażliwości z zakresu dopasowanych modeli parametrycznych – <i>NMA-based HR</i>	29
Tab. 12. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.....	30
Tab. 13. Dane wejściowe dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane z badania CheckMate 9ER.	31
Tab. 14. II linia leczenia – odsetek pacjentów kwalifikujących się do danej terapii.	32
Tab. 15. II linia leczenia – czas leczenia poszczególnymi substancjami.....	33
Tab. 16. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	34
Tab. 17. Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie.	35
Tab. 18. Koszt preparatów Cabometyx® (bez RSS).	38
Tab. 19. Koszt preparatów Cabometyx® (z RSS).	39
Tab. 20. Dawkowanie technologii opcjonalnych.....	39
Tab. 21. Koszt technologii opcjonalnych według danych NFZ za luty 2024.	40
Tab. 22. Intensywność dawkowania uwzględnionych technologii opcjonalnych.	41
Tab. 23. Dawkowanie substancji stosowanych w II linii leczenia.	42
Tab. 24. Koszt substancji stosowanych w II linii leczenia według danych NFZ za luty 2024.	43
Tab. 25. Intensywność dawkowania substancji stosowanych w II linii leczenia.....	43
Tab. 26. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego.....	44
Tab. 27. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt specjalistycznych.	44
Tab. 28. Koszt hospitalizacji.	45

Tab. 29. Koszt radioterapii paliatywnej.	46
Tab. 30. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.	46
Tab. 31. Koszt farmakoterapii w BSC.	47
Tab. 32. Koszty podania leczenia.	48
Tab. 33. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	49
Tab. 34. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.	50
Tab. 35. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	52
Tab. 36. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w przypadku pacjentów z anemią.	54
Tab. 37. Koszt przetoczenia płytek krwi w przypadku pacjentów z małopłytkowością.	54
Tab. 38. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	55
Tab. 39. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	59
Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, pośrednie rokowanie.	61
Tab. 41. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	65
Tab. 42. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs sunitynib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.	67
Tab. 43. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, pośrednie rokowanie.	72
Tab. 44. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena bez RSS, pośrednie rokowanie.	75
Tab. 45. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs pazopanib, cena z RSS, pośrednie rokowanie.	78
Tab. 46. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	83
Tab. 47. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	87
Tab. 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs kabozantynib, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	89
Tab. 49. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	94
Tab. 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena bez RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	98
Tab. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs niwolumab + ipilimumab, cena z RSS, pośrednie lub niekorzystne rokowanie.	100
Tab. 52. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, niekorzystne rokowanie.	105

Tab. 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena bez RSS, niekorzystne rokowanie.....	108
Tab. 54. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + niwolumab vs temsyrolimus, cena z RSS, niekorzystne rokowanie.....	110
Tab. 55. Podsumowanie wyników analizy podstawowej dla wszystkich uwzględnionych populacji – wyniki z RSS.	117
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.07.2023.	122
Tab. 57. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	125
Tab. 58. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	126
Tab. 59. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych.	135
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 20.07.2023.	141
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 20.07.2023. ..	142
Tab. 62 Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	144
Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	144
Tab. 64 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	147
Tab. 65. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	149

Bibliografia

- AEK Cabometyx** Kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT 2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc>, [dostęp online: 2023.10.27].
- APD Cabometyx** Kabozantynib (Cabometyx®) w skojarzeniu z lekiem niwolumab stosowany w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2023.
- Apolo 2021** Apolo A.B, Powles T, Burotto M, Boursin M.T, Hsieh J.J, Basso U, Shah A.Y, Suarez C, Porta C, Barrios C.H, Gurney H, Kessler E.R, Retz M, George S, Escudier B, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Motzer R.J, Choueiri T.K. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4553-4553.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18.
- AWA kabozantynib 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4948-049-2017-zlc>, [dostęp online: 2023.10.27].
- AWA kabozantynib 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Cabometyx, kabozantynib w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6214-172-2019-zlc>, [dostęp online: 2023.10.27].
- AWA niwolumab 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Warszawa, 2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4740-186-2016-zlc>, [dostęp online: 2023.10.27].
- Briggs 2006** Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
- Burotto 2023** Burotto M, Powles T, Escudier B, Apolo A.B, Boursin M.T, Shah A.Y, Suárez C, Porta C, BarriosC.H, Richardet M, Gurney H, Kessler E.R, Tomita Y, Bedke J, George S, Scheffold C, Wang P, Fedorov V, Motzer R.J, Choueiri T.K. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6_suppl, 603-603.
- Cella 2018** Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, Schmidinger M, Heng DYC, Mainwaring PN, Hammers HJ, Lee JL, Roth BJ, Marteau F, Williams P, Baer J, Mangeshkar M, Scheffold C, Hutson TE, Pal S, Motzer RJ, Choueiri TK. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):757-764

- Cella 2021** Cella D, Choueiri TK, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, Zhang J, Ivanescu C, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) treated with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib: the CheckMate 9ER trial *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl.
- Choueiri 2015** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- Choueiri 2018** Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, Walsh M, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, Feldman DR, Mangeshkar M, Scheffold C, George D, Morris MJ. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:115-125.
- Choueiri 2021** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Żołnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829-841.
- ChPL Afinitor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Ciphin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ciphin_tab_pow.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Inlyta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Sutent** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Torisel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- ChPL Votrient** Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].

- ChPL Yervoy** Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- CTCAE 2017** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50, [dostęp online: 2023.10.27].
- De Groot 2018** de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018 Jan;27(1):115-124
- EPAR** https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/votrient-epar-public-assessment-report_en.pdf, [dostęp online: 2023.10.27].
- Escudier 2007** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- G-BA 2021** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/682/#dossier>, [dostęp online: 2023.10.27].
- Groot 2018** de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM, Sleijfer S, Oosterwijk E, Kiemeny LALM, Uyl-de Groot CA. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018 Jan;27(1):115-124.
- GUS 2022** Tablice trwania życia w 2022 r., GUS, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, [dostęp online: 2023.10.27].
- Hilser 2023** Hilser T, Darr C, Niegisch G, Schnabel M.J, Foller S, Haeuser L, Zschaebitz S, Lewerich J, Anders-Meyn M, Ivanyi P, Schlack K, Grünwald V. Cabozantinib + nivolumab in adult patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A retrospective, non-interventional study in a real-world cohort. *Journal of Clinical Oncology* (2023) 41:6 Supplement (628). Date of Publication: 2023
- Hudes 2007** Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsytrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
- KEYNOTE-426** Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019.
- KEYNOTE-426** Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1563-1573
- Latimer 2013** Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
- McCrea 2018** McCrea C, Johal S, Yang S, et al. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol* 2018; 7: 4.
- Motzer 2007** Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007.
- Motzer 2010** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group.

Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.

- Motzer 2013** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
- Motzer 2018** Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290
- Motzer 2019** Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115
- Motzer 2021** Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Kopyltsov E, Méndez-Vidal MJ, Kozlov V, Alyasova A, Hong SH, Kapoor A, Alonso Gordoia T, Merchan JR, Winkquist E, Maroto P, Goh JC, Kim M, Gurney H, Patel V, Peer A, Procopio G, Takagi T, Melichar B, Rolland F, De Giorgi U, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Dutcus CE, Smith AD, Dutta L, Mody K, Perini RF, Xing D, Choueiri TK; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300
- Motzer 2022** Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bournalon MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):888-898.
- Negrier 2011** Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):673-80.
- NICE 2008** Pfizer. Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma. 2008 Jan 16.
- NICE 2009** National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [TA169]. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence (2009). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE 2010** Pazopanib (Votrient®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Single technology appraisal (STA). NICE 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE 2011** National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal (STA). Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma.

- Technology appraisal guidance [TA215]. National Institute for Health and Care Excellence (2011). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [GID-TA10123]. Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591]. National Institute for Health and Care Excellence (2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta512/history>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10231/documents>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (terminated appraisal); <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10643>, [dostęp online: 2023.10.27].
- NICE aksytynib** National Institute for Health and Care Excellence. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. Technology appraisal guidance, 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333>, [dostęp online: 2023.10.27].
- Oorschot 2011** Oorschot B, Schulze W, Beckmann B, Feyer P. Radioterapia paliatywna - nowe poglądy. *Semin Oncol* 2011, 38: 443-449.
- Ouwens 2010** Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods* 2010;1(3-4):258-71.
- Parasuraman 2008** Parasuraman S, Hudes G, Levy D, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *J Clin Oncol* 2008; 25 (18S): 5049.
- Patel 2021** Patel KK, Giri S, Parker TL, Bar N, Neparidze N, Huntington SF. Cost-Effectiveness of First-Line Versus Second-Line Use of Daratumumab in Older, Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 1;39(10):1119-1128
- PTOK 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Polish Society of Clinical Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer - update. *Oncol Clin Pract* 2020; 6.
- Rini 2020** Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, Hutson TE, Porta C. (2020). Tivozanib versus Sorafenib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-3): a Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled, Open-Label Study. *Lancet Oncol*. 21 (1), 95-104.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Ruiz-Morales 2016** Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, Bjarnason GA, Lee JL, Sim HW, Sliwczynsk A, Ptak-Chmielewska A, Teter Z, Beuselinck B, Wood LA, Yuasa T, Pezaro C, Rini BI, Szczylik C, Choueiri TK, Heng DY. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016 Sep;65:102-8.
- Shabaruddin 2013** Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 2013;31:277-88.

- Shpilsky 2018** Shpilsky J, Catalano PJ, McDermott DF. First-Line Immunotherapy Combinations in Advanced Renal Cell Carcinoma-A Rapid Review and Meta-Analysis. *Kidney Cancer*. 2021(Preprint):1-1.
- Sternberg 2010** Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salzman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Swinburn 2010** Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010 May;26(5):1091-6.
- Szczeklika 2019** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
- Thompson 2010** Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jan;14(2):1-184, iii-iv.
- 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).
- Wan 2017** Wan XM, Peng LB, Ma JA, Li YJ. Economic evaluation of nivolumab as a second-line treatment for advanced renal cell carcinoma from US and Chinese perspectives. *Cancer*. 2017 Jul;123(14):2634-2641
- Wan 2019** Wan X, Zhang Y, Tan C, Zeng X, Peng L. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):491-496
- WHO DDD** https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, [dostęp online: 2023.10.27].
- Wu 2018** Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Nov 20;6(1):124
- Wyeth 2008** Wyeth. An appraisal submission for the National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal of the clinical and cost-effectiveness of temsirolimus for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have at least three of six prognostic risk factors. 2008 Jan 16.