

Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab)  
w skojarzeniu z kabozantynibem  
w pierwszej linii leczenia  
zaawansowanego lub przerzutowego  
raka nerkowokomórkowego o pośred-  
nim i niekorzystnym rokowaniu  
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
Ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, październik 2023 r.



## SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Cel analizy.....	9
2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	10
2.1.1. <i>Populacja</i> .....	10
2.1.2. <i>Oceniana technologia medyczna (interwencja)</i> .....	12
2.1.3. <i>Technologie opcjonalne</i> .....	13
2.1.4. <i>Wyniki (punkty końcowe)</i> .....	14
2.2. Metodyka analizy ekonomicznej.....	14
2.2.1. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i> .....	14
2.2.2. <i>Perspektywa</i> .....	14
2.2.3. <i>Horyzont czasowy</i> .....	15
2.2.4. <i>Dyskontowanie</i> .....	15
2.2.5. <i>Technika analityczna</i> .....	15
2.2.6. <i>Struktura modelu</i> .....	15
2.2.7. <i>Główne założenia modelu</i> .....	18
2.2.8. <i>Walidacja modelu</i> .....	19
2.3. Parametry modelu.....	19
2.3.1. <i>Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu</i> .....	19
2.3.2. <i>Skuteczność</i> .....	20
2.3.2.1. <i>Przeżycie wolne od progresji choroby</i> .....	22
2.3.2.1. <i>Przeżycie całkowite</i> .....	24
2.3.2.2. <i>Czas do dyskontynuacji leczenia</i> .....	25
2.3.2.3. <i>Śmiertelność w populacji ogólnej</i> .....	27
2.3.3. <i>Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)</i> .....	27
2.4. Koszty.....	28
2.4.1. <i>Koszty niwolumabu</i> .....	28
2.4.2. <i>Koszty kabozantynibu</i> .....	30
2.4.3. <i>Koszty ipilimumabu</i> .....	31
2.4.4. <i>Koszty substancji czynnych stosowanych po progresji choroby</i> .....	32
2.4.5. <i>Względna intensywność dawki</i> .....	34
2.4.6. <i>Koszty jednostkowe podania leków</i> .....	35
2.4.7. <i>Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego</i> .....	36
2.4.8. <i>Koszty monitorowania pacjentów po progresji choroby</i> .....	37
2.4.9. <i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i> .....	38
2.4.10. <i>Koszty leczenia paliatywnego</i> .....	39
2.5. <i>Użyteczność</i> .....	40
2.6. <i>Analiza progowa</i> .....	42
2.7. <i>Zestawienie parametrów wejściowych modelu</i> .....	44
2.7.1. <i>Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości</i> .....	44

2.7.2.	Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości .....	48
2.8.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	54
2.8.1.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	54
2.8.2.	Porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib .....	55
2.8.2.1.	Analiza podstawowa.....	55
2.8.2.2.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	56
2.8.2.3.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	63
2.8.3.	Porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab .....	67
2.8.3.1.	Analiza podstawowa.....	67
2.8.3.2.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	68
2.8.3.3.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	75
2.9.	Ograniczenia analizy.....	80
2.10.	Dyskusja i wnioski.....	80
3.	Załączniki.....	84
3.1.	Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib w leczeniu pierwszej linii ccRCC .....	84
3.1.1.	Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	84
3.1.2.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	84
3.1.3.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	87
3.1.1.	Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	87
3.2.	Wyszukiwanie użyteczności.....	93
3.2.1.	Strategia wyszukiwania użyteczności (aktualizacja pierwotnego wyszukiwania).....	94
3.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności .....	97
3.2.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	99
4.	Spis tabel.....	108
5.	Spis wykresów i diagramów .....	110
6.	Piśmiennictwo .....	111

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych do modelu</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Dostosowanie modelu</li><li>• Analiza krzywych przeżycia</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Wyszukiwanie</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koncepcja analizy</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
Dane osobowe ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym przeprowadzonym w związku z pracami nad raportem HTA oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniach Advisory Board zostały zaprezentowane w osobnym dokumencie	

Data zakończenia analizy: październik 2023 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa



## INDEKS SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	kryterium informacyjne Bayesowskie
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body surface area</i> )
CABO	Kabozantynib
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i> )
d	dzień/doba
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IP	Pośrednie lub niekorzystne ryzyko wg IMDC (ang. <i>intermediate/poor risk</i> )
IPI	Ipilimumab
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
kg	kilogram
LY	lata życia (ang. <i>Life years</i> )
m.c.	masa ciała
m <sup>2</sup>	metr kwadratowy (miara powierzchni)
mg	milligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	Niwolumab
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>network metaanalysis</i> )
Nr	numer
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i> )
PF	Bez progresji (ang. <i>Progression-free</i> )

PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN	Polski Nowy Złoty
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
TTD	Czas do dyskontynuacji leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
tys.	tysiaca, tysiący
Ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
Wymagania minimalne	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *Renal cell carcinoma*, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [96].

Opracowanie przygotowano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

### Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (██████████). W analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia schematem niwolumab+kabozantynib w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ocenę opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib przeprowadzono w ramach analiz efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów. Jako technologie opcjonalne przyjęto obecnie stosowane w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego schematy: kabozantynib w monoterapii oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Analizę wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym, który umożliwił uwzględnienie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Mając na uwadze średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia (61 lat) horyzont ten należy uznać za dożywni.

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib w ramach wnioskowanego programu lekowego. Globalny model ekonomiczny (wykonany w oprogramowaniu MS Excel) został dostosowany do warunków polskich, biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz aktualną praktyką kliniczną w Polsce, polskie dane kosztowe i zużycie zasobów oraz zestaw wartości EQ-5D dla Polski.

Wynikiem analizy są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### Wyniki analizy

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

██

██

██

██

[Redacted text block]

#### Wariant bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

#### **Wnioski końcowe**

Terapia skojarzona niwolumab+kabozantynib jest skuteczną interwencją w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i niskim odsetkiem pacjentów przerywających leczenie. Stosowanie ocenianej interwencji pozwala utrzymać jakość życia chorych na niezmiennym poziomie w stosunku do wartości wyjściowych.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (kabozantynib w monoterapii).

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC, jest związane z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego w stosunku do obecnej praktyki klinicznej (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem).

## 1. CEL ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. Renal cell carcinoma, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” [51].

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziale 2.1.

Opracowanie przygotowano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.



## 2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 [89], produkt leczniczy Opdivo® jest finansowany z środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych:

- B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
- B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),
- B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64),
- B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
- B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),
- B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C 81).

Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia skojarzonego niwolumab+kabozantynib w pierwszej linii RCC nie wpłynie na zmianę obecnej grupy limitowej 1144.0 dla produktów leczniczych zawierających niwolumab.

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)

Produkt leczniczy	Opdivo®
Substancja czynna	niwolumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Odplatość pacjenta	Lek dostępny bezpłatnie
Cena zbytu netto	2 366,24 PLN (40 mg / op.)
	5 915,61 PLN (100 mg / op.)
Instrument podziału ryzyka	
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab

### 2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

#### 2.1.1. Populacja

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia skojarzonego niwolumab+kabozantynib w ramach wnioskowanego programu lekowego [96]:

➤ **Ogólne kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasno-komórkowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;
- 4) stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;
- 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST);
- 8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.

➤ **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe [96].

Kryteria wyłączenia z udziału w programie obejmują [96]:

- 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST;
- 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;

- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

### 2.1.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w leczeniu skojarzonym z kabozantynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Opdivo® (zawężenie do populacji z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC).

Oceniana technologia medyczna zawiera:

- 1) produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:
  - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 10 mg/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod GTIN 05909991220501;
  - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod GTIN 5909991220518;
- 2) produkt leczniczy Cabometyx (kabozantynib) dostępny w trzech prezentacjach:
  - Cabometyx, tabl. powł., 20 mg; opakowanie handlowe 30 szt.; kod GTIN 03582186003947;
  - Cabometyx, tabl. powł., 40 mg; opakowanie handlowe 30 szt.; kod EAN 03582186003954;
  - Cabometyx, tabl. powł., 60 mg; opakowanie handlowe 30 szt.; kod EAN 03582186003961;

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [23] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z kabozantynibem wynosi 240 mg podawane dożylnie co 2 tygodnie w ciągu 30 minut albo 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [23] zalecana dawka kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wynosi 40 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [30] oraz analizie klinicznej [29].

### 2.1.3. Technologie opcjonalne

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W procesie wyboru komparatora uwzględniono:

- Polskie rekomendacje kliniczne - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskiej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) [114],
- Dostęp do leczenia – finansowanie z środków płatnika publicznego w Polsce [89],
- Aktualną praktykę kliniczną leczenia RCC w Polsce – na podstawie wskazań ekspertów klinicznych udzielonych w badaniu ankietowym [88],
- Przewidywane zmiany sytuacji rynkowej po uzyskaniu refundacji przez terapię skojarzoną niwolumab+kabozantynib - na podstawie wskazań ekspertów klinicznych udzielonych w badaniu ankietowym [88].

Zestawienie czynników wpływających na wybór komparatorów zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 2. Elementy uwzględnione w wyborze komparatorów

Schemat leczenia	Leczenie pierwszej linii jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC) w grupie z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem			
	Rekomendacja PTOK/PTU [114]	Finansowanie w ramach programu lekowego B.10 bądź chemioterapii*	Obecna praktyka kliniczna	Prognozowane zastąpienie przez terapię skojarzoną niwolumab +kabozantynib
kabozantynib	TAK	TAK	TAK	TAK
niwolumab+ipilimumab	TAK	TAK	TAK	TAK
aksytynib+pembrolizumab	TAK	NIE	NIE	NIE
lewatynib+pembrolizumab	TAK	NIE	NIE	NIE
aksytynib +awelumab	TAK	NIE	NIE	NIE
temsylolimus	TAK	TAK	NIE	NIE
sunitynib	Opcjonalnie	TAK	TAK (≤3% pacjentów)	NIE
pazopanib	Opcjonalnie	TAK	TAK (≤3% pacjentów)	NIE
tiwozanib	Opcjonalnie	NIE	NIE	NIE
sorafenib	NIE	TAK	NIE	NIE

\* dedykowanej pacjentom z grupy pośredniego lub/i niekorzystnego rokowania

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne (PTOK/PTU [114]), dostęp do leczenia w warunkach polskich oraz opinię ekspertów klinicznych (obecna oraz prognozowana praktyka kliniczna), jako technologie opcjonalne dla niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem przyjęto:



- 1) Kabozantynib (w monoterapii)
- 2) Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Szczegółowy opis wyboru komparatora został zaprezentowany w Analizie procesu decyzyjnego [30].

#### 2.1.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej nivolumab+kabozantynib w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania z uwzględnieniem dyskontowania, oszacowano przypadające na dożywni horyzont czasowy następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty i efekty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

## 2.2. Metodyka analizy ekonomicznej

### 2.2.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewidyje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (██████████ [29]). W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano globalny model ekonomiczny *Global cost-effectiveness model of nivolumab + cabozantinib as a first-line treatment for renal cell carcinoma* [28] (przygotowany w celu oceny opłacalności schematu nivolumab+kabozantynib we wnioskowanym wskazaniu), dostosowując go do warunków polskich.

### 2.2.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. Nivolumab oraz kabozantynib będą finansowane ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego.



W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [99], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

### 2.2.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 40-letni horyzont czasowy. Mając na uwadze średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia (61 lat) horyzont ten należy uznać za dożywotni, zatem jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [99] oraz Wytycznymi HTA [1].

### 2.2.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,99]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [99] oraz z Wytycznymi HTA [1].

### 2.2.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Ponadto przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona została również analiza progowa.

### 2.2.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące

symulacji przebiegu życia u chorego otrzymującego leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywoć.

Globalny model ekonomiczny *Global cost-effectiveness model of nivolumab + cabozantinib as a first-line treatment for renal cell carcinoma* [28], będący skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu MS Excel, został przygotowany w celu oceny opłacalności schematu niwolumab+kabozantynib we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce (wprowadzając polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów oraz użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 9ER [27], z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [38]).

W modelu porównywano następujące interwencje stosowane w leczeniu pierwszej linii jasnokomórkowego raka nerki:

- Niwolumab+kabozantynib,
- Kabozantynib (monoterapia),
- Niwolumab+ipilimumab.

Modelowanie obejmowało okres 40 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem RCC. Okres 40 lat odpowiada horyzontowi dożywoć.

Wykorzystano model typu *partitioned survival model* (PSM), z trzema stanami zdrowotnymi (standardowa struktura w chorobach onkologicznych):

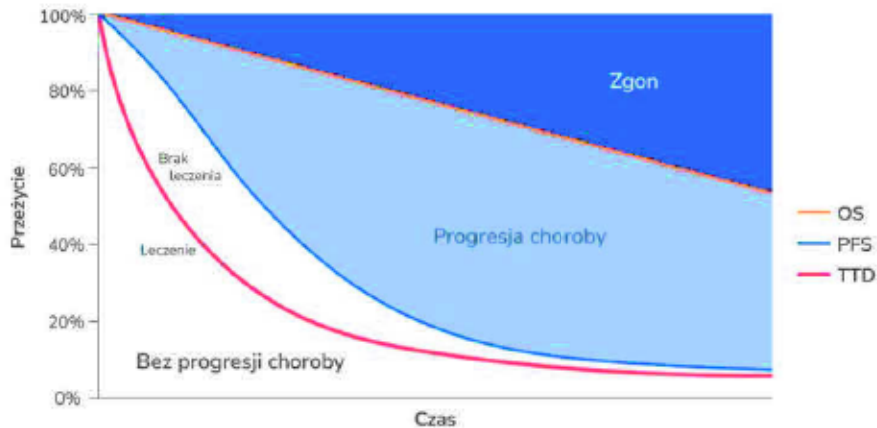
- Przeżycie bez progresji choroby (*progression-free, PF*),
- Progresja choroby (*progressed disease, PD*),
- Zgon (*death*).

Stany zdrowotne odzwierciedlają naturalny proces chorobowy RCC oraz odpowiadają pierwszorzędowym i drugorzędowym punktom końcowym badania CheckMate-9ER [27] (PFS, OS).

W modelu PSM wykorzystuje się pole pod krzywą (AUC) PFS oraz OS do oszacowania odsetka pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych w czasie. Podejście takie nie wymaga definiowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia (zgodnie z wymaganiami występującymi w przypadku modelu Markowa). Przejścia pomiędzy stanami opierają się na krzywych przeżycia oszacowanych w oparciu o dane źródłowe z randomizowanych badań klinicznych i są zależne od czasu. Ograniczeniem modelu PSM jest brak strukturalnego powiązania między punktami końcowymi (PFS i OS), co może prowadzić do tego, że wyestymowane PFS będzie wyższe niż OS. W związku z powyższym w modelu ekonomicznym wprowadzono ograniczenie, zgodnie z którym krzywa PFS musi być mniejsza lub równa krzywej OS.

Struktura modelu została przedstawiona na rysunku poniżej. Pole pod krzywą PFS reprezentuje średni czas, w którym pacjenci znajdują się w stanie *progression-free*; obszar pomiędzy krzywymi PFS i OS odzwierciedla średni czas przebywania pacjentów w stanie zdrowia *progressed disease*, a obszar w prawym górnym rogu odpowiada stanowi Zgon. Czas na leczeniu pierwszej linii można określić za pomocą krzywej *time to treatment discontinuation* (TTD).

Wykres 1. Struktura modelu ekonomicznego



$$PF(t) = S_{PFS}(t)$$

$$PD(t) = S_{OS}(t) - S_{PFS}(t)$$

$$Death(t) = 1 - S_{OS}(t)$$

$$TTD(t) = S_{TTD}(t)$$

$S_x(t)$  – prawdopodobieństwo przeżycia  $x$  w czasie  $t$

Długość cyklu modelu wynosi 1 tydzień, co umożliwia elastyczność w modelowaniu różnych schematów dawkowania rozpatrywanych terapii oraz pozwala uchwycić nawet niewielkie różnice w przeżyciu. Ponadto dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu, uwzględniając fakt, że u pacjentów może wystąpić progresja choroby lub zgon w dowolnym momencie cyklu (korekty nie stosuje się do szacowania kosztów leczenia w przypadku leczenia podawanego raz w tygodniu lub rzadziej, zakładając, że leczenie podawane w pierwszym dniu tygodnia jest stosowane u wszystkich pacjentów żyjących w tym dniu).

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania Microsoft Office Excel. Użytkownik posiada możliwość wprowadzania oraz modyfikowania wartości wejściowych do modelu; możliwe jest również zweryfikowanie wszystkich powiązań pomiędzy wartościami i wynikami, w tym prześledzenie wszystkich działań matematycznych. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, podczas gdy w modelu w obliczeniach wykorzystano wartości niezaokrąglane. Wobec powyższego mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami widocznymi w modelu i wynikami alternatywnych obliczeń przeprowadzonych jedynie w oparciu o wartości przedstawione w niniejszym dokumencie, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania CheckMate 9ER [27]. Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej.

Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność, CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy koszty-efektywność, CEA):

$$ICUR =$$

$$\frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)}} \\ \text{minus łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

$$\frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)}} \\ \text{minus łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$



ICER =

$$\frac{(\text{łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}{(\text{łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej} \\ \text{minus łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej})}$$

### 2.2.7. Główne założenia modelu

Poniżej zestawiono główne założenia modelu ekonomicznego:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego (udostępnionego przez Wnioskodawcę) do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną.
- Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do projektowanego programu lekowego [96] rozpatrywaną populację stanowią pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym (ang. *intermediate/poor risk*, IP) ryzykiem wg IMDC. W modelu uwzględniono dane kliniczne dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów. Dane dla szerszej populacji (bez zawężenia na stopień ryzyka) zostały wykorzystane tylko w przypadku braku danych dla populacji IP.
- Źródłem danych o skuteczności, bezpieczeństwie oraz zużyciu zasobów (długość leczenia) niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem jest randomizowana próba kliniczna CheckMate 9ER [27].
- W analizie klinicznej [30] nie zidentyfikowano badań *head to head*, bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną z komparatorami. W tej sytuacji dane o skuteczności leczenia komparatorami zaczerpnięto z wyników analizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA), do której włączono próby kliniczne CheckMate 9ER [27], Cabosun [26] oraz CheckMate 214 [64]. Wspólnym komparatorem w sieci jest sunitynib, dlatego, mimo, że nie jest on interwencją opcjonalną, został uwzględniony w modelu. Skuteczność leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem, kabozantynibem w monoterapii oraz schematem niwolumab+ipilimumab oszacowano w oparciu o obliczone w NMA hazardy względne (HR) vs sunitynib dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego pod progresji choroby.
- Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji terapii (TTD). W przypadku krzywej TTD dane dla komparatorów nie są dostępne, dlatego sposób kalkulacji czasu do dyskontynuacji leczenia jest inny niż dla OS i PFS. Dla interwencji wykorzystano bezpośrednio dane z badania CheckMate 9ER [27] (przy czym dostępne są oddzielne krzywe dla niwolumabu oraz kabozantynibu). Dla komparatorów krzywą dla sunitynibu z badania CheckMate 9ER skorygowano współczynnikami HR PFS komparator vs sunitynib.
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania CheckMate 9ER [27] (zgodnie z modelem globalnym wykorzystującym wyniki analizy danych z poziomu pacjenta) i zostały one przeskalowane z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [38].
- Jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- W modelu uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych związanych z terapią na jakość życia pacjentów, przyjmując *disutilities* (spadki użyteczności zależne od wystąpienia takich zdarzeń).
- Aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywni.

- W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, jako wystarczające, aby, uwzględniając korektę połowy cyklu, odzwierciedlić różnice w kosztach oraz efektach klinicznych.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkty lecznicze Opdivo®, Cabometyx, Yervoy oraz leki stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.
- W przypadku braku informacji źródłowych o rozrzucie wartości średniej zmiennych wejściowych założono wielkość odchylenia standardowego równą 20%.

### 2.2.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawdziwe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (załącznik 3.1) odnaleziono 13 opracowań oceniających opłacalność terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, obejmowała porównanie oszacowanych odsetków pacjentów żyjących oraz pacjentów bez progresji choroby z rezultatami badania CheckMate 9ER [27], a jej wyniki uwzględniono przy wyborze krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji uwzględnionych w analizie podstawowej. Dodatkowo porównano oszacowane odsetki żyjących pacjentów na wyjściowej krzywej OS sunitynibu z danymi SEER [78].

## 2.3. Parametry modelu

### 2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania CheckMate 9ER [27].

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz / Źródło
Średni wiek	61,4 lat	CheckMate 9ER [27]
Odsetek kobiet	22,9%	CheckMate 9ER [27]
Średnia masa ciała	■	Przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym [28] (w oparciu o dane z badania CheckMate 9ER)
Średnia powierzchnia ciała	■	Przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym [28] (w oparciu o dane z badania CheckMate 9ER)



### 2.3.2. Skuteczność

Źródłem danych na temat skuteczności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w terapii raka nerkowokomórkowego było randomizowane badanie kliniczne CheckMate 9ER [27], w którym oszacowano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do dyskontynuacji leczenia pacjentów (TTD) w postaci krzywych Kaplana-Meiera. W próbie klinicznej CheckMate 9ER bezpośrednio porównano dwa schematy leczenia: niwolumab+kabozantynib oraz sunitynib (monoterapia).

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym [29] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematów niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib oraz niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (RCC).

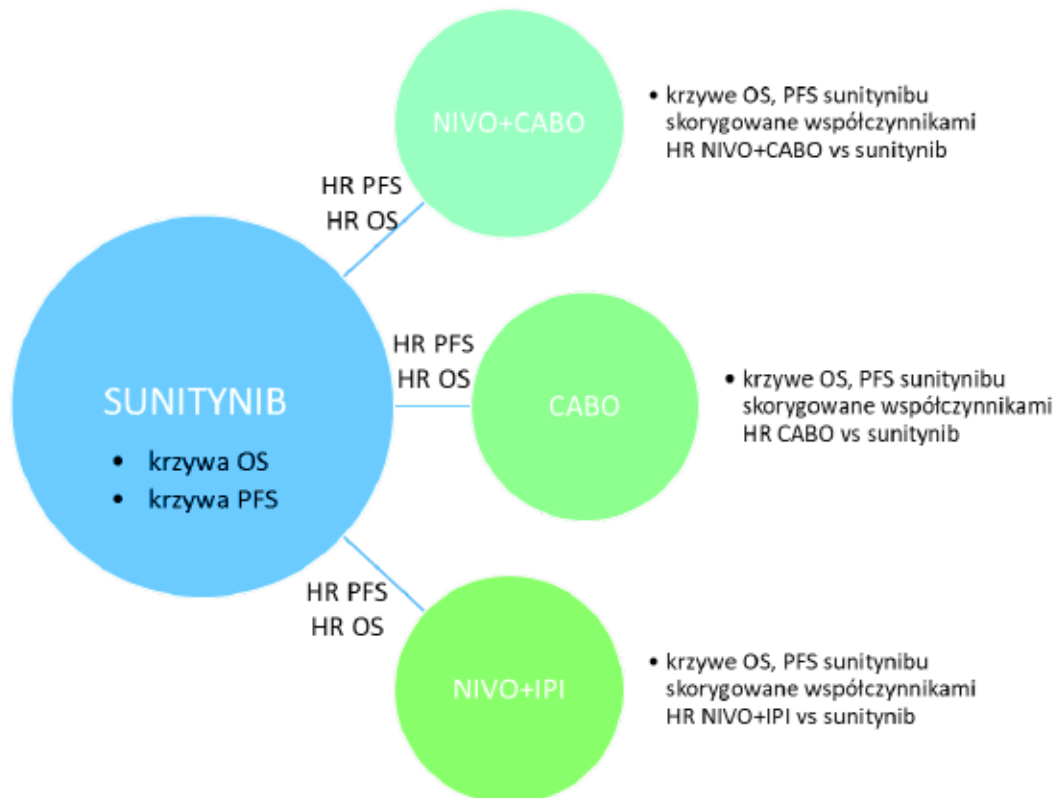
W wyniku przeprowadzonego przeglądu danych, odnaleziono łącznie dwa badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z obydwoma komparatorami przez wspólną grupę referencyjną (sunitynib):

- Cabosun [26] – porównujące kabozantynib podawany w monoterapii z sunitynibem,
- CheckMate 2014 [64] porównujące niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem z sunitynibem.

Globalny model ekonomiczny opiera się na metaanalizie sieciowej (NMA, ang. *network metaanalysis*). Adaptacja modelu do warunków polskich polegała na zawężeniu NMA do komparatorów zgodnych z PICO oraz aktualizacji danych wejściowych w związku z opublikowaniem wyników badania CheckMate 9ER [27] obejmujących dłuższy *follow-up* w stosunku do wyników wykorzystanych wcześniej w modelu.

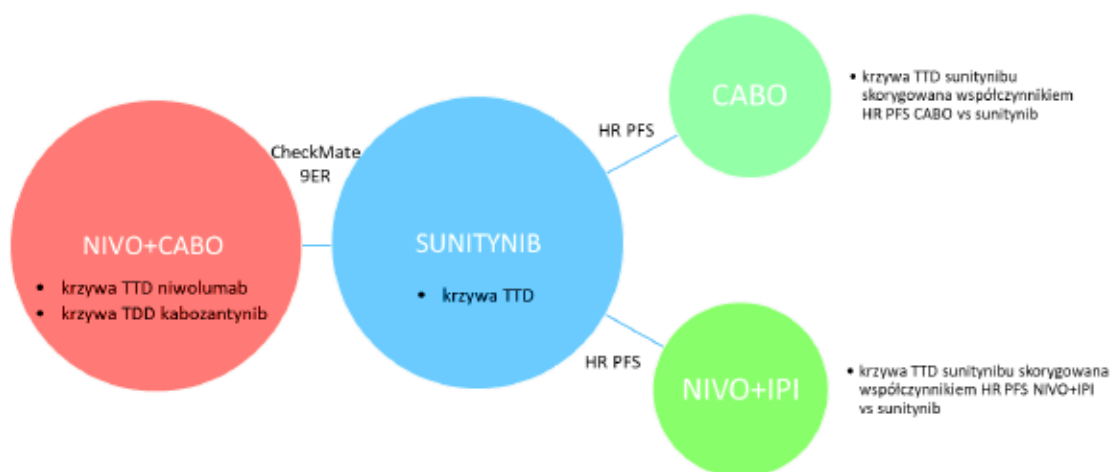
Wyniki uzyskane w metaanalizie sieciowej w postaci współczynników hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) informują w jaki sposób wzrasta (ew. zmniejsza się) w czasie przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby rozpatrywanych technologii medycznych w stosunku do sunitynibu. Punktem wyjściowym w oszacowaniu skuteczności w analizie są zatem krzywe OS i PFS dla sunitynibu z badania CheckMate 9ER [27], które zostają skorygowane współczynnikami HR, aby uzyskać krzywe OS i PFS dla schematów niwolumab+kabozantynib, kabozantynib (monoterapia) oraz niwolumab+ipilimumab. Ilustrację graficzną przyjętego podejścia przedstawiono poniżej:

Rysunek 1. Sposób kalkulacji OS i PFS dla interwencji i komparatorów



W przypadku krzywej TTD dane dla komparatorów nie są dostępne, dlatego sposób kalkulacji czasu do dyskontynuacji leczenia jest inny. Dla interwencji wykorzystano bezpośrednie dane z badania CheckMate 9ER [27] (przy czym dostępne są oddzielne krzywe dla niwolumabu oraz kabozantynibu). Dla komparatorów krzywą dla sunitynibu z badania CheckMate 9ER skorygowano współczynnikami HR PFS komparator vs sunitynib. Ilustrację graficzną przyjętego podejścia przedstawiono poniżej:

Rysunek 2. Sposób kalkulacji TTD dla interwencji i komparatorów



Celem możliwie najdokładniejszej ekstrapolacji krzywych OS, PFS i TTD zbadano następujące metody dopasowania:

- Standardowe modele parametryczne – obejmujące 7 modeli: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma i uogólniony gamma;
- Parametryczne modele sklejone (ang. *spline*) – w postaci funkcji sklejanych z jednym lub dwoma węzłami o parametrach „hazard”, „odds” lub „probit”. Są to modele definiowane przez różne funkcje matematyczne na odcinkach czasu, „sklejane” ze sobą w punktach czasowych określanych jako węzły – na poszczególnych odcinkach krzywe mogą być dopasowywane różnymi metodami standardowymi.

Jakość dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych z badania oceniano wizualnie oraz na podstawie statystycznych testów dopasowania – kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz kryterium informacyjnego Bayesa (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*).

Ponadto obserwowane zmiany hazardów w czasie zostały porównane z podstawowymi założeniami o hazardach dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

- Stałe hazardy – modele wykładniczy i uogólniony gamma,
- Hazardy monotonicznie rosnące lub malejące – modele Weibulla, Gompertza, gamma i uogólniony gamma,
- Hazardy niemonotoniczne o 1 punkcie krytycznym – modele log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Przed wyborem krzywych do zastosowania w modelu sprawdzono także, czy mediany przeżycia zaobserwowane w badaniu CheckMate 9ER były porównywalne z medianami przewidywanymi na podstawie modelowanych krzywych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono ocenę jakości dopasowania poszczególnych modeli parametrycznych, a także uzasadniono wybór krzywych do zastosowanych w analizie.

#### 2.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS z badania CheckMate 9ER [27].

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)





W tabeli poniżej zaprezentowano statystyki dopasowania do obserwowanych danych źródłowych z badania CheckMate 9ER dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

Tabela 4. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych PFS

Metoda	Sunitynib	
	Model	AIC
Standardowe modele parametryczne	Wykładniczy	██████████
	Weibulla	██████████
	Gompertza	██████████
	Log-logistyczny	██████████
	Log-normalny	██████████
	Gamma	██████████
	Uogólniony gamma	██████████
Sklejane modele parametryczne	hazard - 1-węzłowe	██████████
	hazard - 2-węzłowe	██████████
	odds - 1-węzłowe	██████████
	odds - 2-węzłowe	██████████
	probit (normal) - 1-węzłowe	██████████
	probit (normal) - 2-węzłowe	██████████



Współczynniki hazardu względnego dla porównywanych technologii medycznych vs sunitynib zaczerpnięte z wyników metaanalizy sieciowej zostały przedstawione w kolejnej tabeli:

Tabela 5. Hazardy względne dla PFS interwencji i komparatorów w porównaniu z sunitynibem

Schemat leczenia	HR PFS vs sunitynib	95% CI
Niwolumab+kabozantynib	██████████	██████████
Kabozantynib	██████████	██████████
Niwolumab+ipilimumab	██████████	██████████

W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne i maksymalne hazardów względnych wyznaczone przez ich przedziały ufności.

W modelu ekonomicznym krzywe PFS zawierają korektę, która uniemożliwia wystąpienie wartości wyższych w danym punkcie czasowym (cyklu), niż oszacowana dla przeżycia całkowitego.

### 2.3.2.1. Przeżycie całkowite

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania CheckMate 9ER [27].

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS)



W tabeli poniżej zaprezentowano statystyki dopasowania do obserwowanych danych źródłowych z badania CheckMate 9ER dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

Tabela 6. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych OS

Metoda	Sunitynib	
	Model	AIC
Standardowe modele parametryczne	Wykładniczy	
	Weibulla	
	Gompertza	
	Log-logistyczny	
	Log-normalny	
	Gamma	
	Uogólniony gamma	
Sklejane modele parametryczne	hazard - 1-węzłowe	
	hazard - 2-węzłowe	
	odds - 1-węzłowe	
	odds - 2-węzłowe	
	probit (normal) - 1-węzłowe	
	probit (normal) - 2-węzłowe	





Współczynniki hazardu względnego dla porównywanych technologii medycznych vs sunitynib zaczerpnięte z wyników metaanalizy sieciowej zostały przedstawione w kolejnej tabeli:

Tabela 7. Hazardy względne dla OS interwencji i komparatorów w porównaniu z sunitynibem

Schemat leczenia	HR OS vs sunitynib	95% CI
Niwolumab+kabozantynib	■	■
Kabozantynib	■	■
Niwolumab+ipilimumab	■	■

W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne i maksymalne hazardów względnych wyznaczone przez ich przedziały ufności.

#### 2.3.2.2. Czas do dyskontynuacji leczenia

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla TTD z badania CheckMate 9ER [27].

Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD)



Ponieważ uwzględniono więcej niż jedną krzywą pochodzącą z tej samej próby klinicznej sprawdzono, czy spełnione jest założenie o proporcjonalności hazardu, tj. czy proporcja hazardu między obserwacjami nie zmienia się w czasie. W tym celu dokonano wizualnej oceny wykresów reszt Schoenfelda, wykresów hazardu w czasie oraz wykresów log-skumulowanego hazardu. Porównywano krzywe kabozantynibu (w ramieniu niwolumab+kabozantynib) oraz sunitynibu (krzywa niwolumabu zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [23] „urywa się” po 24 miesiącach).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej zaprezentowano statystyki dopasowania do obserwowanych danych źródłowych z badania CheckMate 9ER dla poszczególnych krzywych parametrycznych:

Tabela 8. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych TTD

Metoda	Model	Kryterium AIC		
		Niwolumab	Kabozantynib	Sunitynib
Standardowe modele parametryczne	Wykładniczy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Log-logistyczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Log-normalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Gamma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Metoda	Model	Kryterium AIC		
		Niwolumab	Kabozantynib	Sunitynib
Sklejane modele parametryczne	Uogólniony gamma			
	hazard - 1-węzłowe			
	hazard - 2-węzłowe			
	odds - 1-węzłowe			
	odds - 2-węzłowe			
	probit (normal) - 1-węzłowe			
	probit (normal) - 2-węzłowe			



Mając na uwadze brak danych o czasie do dyskontynuacji leczenia dla komparatorów, w celu otrzymania krzywych TTD dla kabozantynibu podawanego w monoterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wykorzystano współczynniki hazardu względnego dla czasu do progresji choroby, które zostały przedstawione w podrozdziale 2.3.2.1. W dalszej analizie wykorzystano krzywą TTD dla sunitynibu, która następnie została skorygowana współczynnikami HR PFS, aby otrzymać finalne krzywe TTD dla komparatorów.

### 2.3.2.3. Śmiertelność w populacji ogólnej

W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej w oparciu o Tablice trwania życia GUS [36], w celu zapewnienia, aby ekstrapolowane krzywe przeżycia odpowiadały oczekiwany długoterminowym współczynnikom umieralności z przyczyn innych niż RCC. Model porównuje ryzyko zgonu oszacowane na podstawie krzywej OS z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej i wybiera spośród nich ryzyko wyższe. Podejście to gwarantuje, że w przypadku uzyskania płaskich „ogonów” parametrycznych modeli przeżycia nie doprowadzą one do nieprawdopodobnych wyników w zakresie długoterminowego przeżycia.

### 2.3.3. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)

Leczenie choroby nowotworowej wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych pozostanie na niskim poziomie (stopnie I, II) nie zawsze jest wymagane wdrożenie aktywnego leczenia, mającego na celu wyeliminowanie negatywnych skutków takich zdarzeń. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień  $\geq$  III) działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów na ramionach niwolumabu+kabozantynibu (CheckMate 9ER [27]), kabozantynibu (Cabosun [26]) bądź niwolumabu+ipilimumabu (CheckMate 214 [64]).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły rozpatrywane zdarzenia niepożądane zaprezentowano w rozdziale 2.4.9.

## 2.4. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu;
- koszt kabozantynibu,
- koszt ipilimumabu;
- koszt substancji czynnych stosowanych po progresji choroby;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania pacjentów po progresji choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy wnioskowanego programu lekowego, charakterystyki produktów leczniczych).

### 2.4.1. Koszty niwolumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu [89] refundowanego w ramach następujących programów lekowych:

- *B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)*
- *B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45),*
- *B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64),*
- *B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,*
- *B.58 Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15- C16)*
- *B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43),*
- *B.77 Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C 81).*

Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083

[Redacted content]

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [23] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z kabozantynibem wynosi 240 mg podawane dożylnie co 2 tygodnie w ciągu 30 minut albo 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 9ER [27] (tj. 240 mg co 2 tygodnie). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	[Redacted]
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	24 miesiące lub do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności jeśli wystąpiły przed 24 miesiącami	16 099,92	[Redacted]
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	[Redacted]

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [23] zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka nerkowokomórkowego w skojarzeniu z ipilimumabem wynosi:

- 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek (razem z podaniem ipilimumabu),
- W drugiej fazie leczenia (monoterapia niwolumabem) w dawce 240 mg podawane dożylnie co 2 tygodnie albo 480 mg co 4 tygodnie. W tej fazie pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku dawkowania 240 mg co 2 tygodnie lub 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku dawkowania 480 mg co 4 tygodnie.

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodnie z protokołem badania CheckMate 214 [64] (tj. 240 mg co 2 tygodnie w drugiej fazie leczenia). Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 12. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	
Niwolumab (+ipilimumab)	3 mg/kg masy ciała*	1 / 3 tygodnie	12 tygodni		
Niwolumab (monoterapia)	240 mg	1 / 2 tygodnie	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	16 099,92	
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	

\* w kalkulacji przyjęto średnią masę ciała pacjentów z badania CheckMate 9ER [27] równą [redacted].

W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie (w fazie monoterapii niwolumabem).

#### 2.4.2. Koszty kabozantynibu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Cabometyx oraz kalkulację kosztu 1 mg kabozantynibu [21]:

Tabela 13. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających kabozantynib

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie (30 tabl).	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	49,44
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	24,72
Kabozantynib	Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	26 160,00	28 252,80	29 665,44	29 665,44	bezpłatny	16,48

W wariantcie bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka dla schematu niwolumab+kabozantynib przyjęto koszt jednostkowy kabozantynibu za 1 mg równy 24,72 PLN (odpowiadający kosztowi oszacowanemu dla prezentacji Cabometyx, tabl. powł., 40 mg), a dla kabozantynibu podawanego w monoterapii 16,48 PLN (odpowiadający kosztowi oszacowanemu dla prezentacji Cabometyx, tabl. powł., 60 mg).

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka w celu oszacowania kosztu jednostkowego kabozantynibu wykorzystano następujące źródła danych kosztowych:

- Raport refundacyjny NFZ za pierwsze półrocze 2023 [73],
- Sprawozdanie z działalności NFZ za pierwsze półrocze 2023 [76].

Na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych mg (Sprawozdanie z działalności NFZ) oraz całkowitych wydatkach na refundację kabozantynibu (Raport refundacyjny NFZ) oszacowano koszt 1 mg tej substancji, który wynosi 9,86 PLN:



Tabela 14. Koszty jednostkowe kabozantynibu

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych mg	Całkowite wydatki na refundację [PLN]	Koszt / 1 mg [PLN]
Kabozantynib	3 840 530	37 883 385,60	9,86

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [21] zalecana dawka kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wynosi 40 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Koszt całkowity dawki dziennej leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Dawkowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Kabozantynib (+niwolumab)	40 mg	Raz na dobę	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	988,85	394,56

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [21] zalecana dawka kabozantynibu w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Koszt całkowity dawki dziennej leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Dawkowanie kabozantynibu w monoterapii

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Kabozantynib	60 mg	Raz na dobę	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	1 483,27	591,85

### 2.4.3. Koszty ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktu leczniczego Yervoy® oraz kalkulację kosztu 1 mg ipilimumabu [89]:

Tabela 17. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka lek opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	12 613,80	13 622,90	14 304,05	14 304,05	bezpłatny	286,08
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	50 455,19	54 491,61	57 216,19	57 216,19	bezpłatny	286,08

[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [23] zalecana dawka ipilimumabu w skojarzeniu niwolumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego wynosi 1 mg/kg masy ciała, dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Koszt całkowity na jedno podanie leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Dawkowanie ipilimumabu

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	[REDAKTOWANA]
ipilimumab (+niwolumab)	1 mg/kg masy ciała*	1 / 3 tygodnie	12 tygodni	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

\* w kalkulacji przyjęto średnią masę ciała pacjentów z badania CheckMate 9ER [27] równą [REDAKTOWANA]

#### 2.4.4. Koszty substancji czynnych stosowanych po progresji choroby

W analizie uwzględniono następujące substancje czynne stosowane po progresji choroby (zgodnie z zapisami programu lekowego B.10 [89] oraz wskazaniami ekspertów klinicznych [88]):

- Niwolumab,
- Kabozantynib,
- Akstyty nib,
- Ewerolimus.

Koszty jednostkowe niwolumabu i kabozantynibu zostały przedstawione w poprzednich rozdziałach. Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów akstyty nibu, przeprowadzone na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych mg (Sprawozdanie z działalności NFZ za pierwsze półrocze 2023 [76]) oraz całkowitych wydatkach na refundację akstyty nibu (Raport refundacyjny NFZ za pierwsze półrocze 2023 [73]):

Tabela 20. Koszty jednostkowe akstyty nibu

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych mg	Całkowite wydatki na refundację [PLN]	Koszt / 1 mg [PLN]
Akstyty nib	43 764	1 471 667,94	33,63

Koszt jednostkowy ewerolimus zaczerpnięto z komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [72] i wynosi on 8,47 PLN/1 mg.

Dawkowanie leków stosowanych po progresji choroby przedstawiono w kolejnej tabeli, w oparciu o zapisy charakterystyk produktów leczniczych [23,21,22,20]:

Tabela 21. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych po progresji choroby

Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań	Czas terapii	Koszt/podanie bez RSS [PLN]	Koszt/podanie z RSS [PLN]
Niwolumab	240 mg	1 / 2 tygodnie	do progresji choroby / nieakceptowalnej toksyczności	16 099,92	█
	480 mg	1 / 4 tygodnie		32 199,84	█
Kabozantynib	60 mg	Raz na dobę		1 483,27	591,85
Aksytynib	5 mg	Dwa razy na dobę		-	168,14
Ewerolimus	10 mg	Raz na dobę		-	84,69

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

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

Średni czas terapii po progresji choroby przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym i wynosi on 8,6 miesięcy (model odwołuje się do wyników badania CheckMate 214 [64] przyjętych w raporcie NICE TA581).

#### 2.4.5. Względna intensywność dawki

W kalkulacjach uwzględniono średnią względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity, RDI*) na podstawie wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia:

Tabela 26. Średnia względna intensywność dawki

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło / komentarz
Niwolumab+kabozantynib	Niwolumab	█	Zgodnie z modelem ekonomicznym na podstawie CheckMate 9ER [28]
	Kabozantynib	█	
Kabozantynib (pierwsza linia)	Kabozantynib	83,8%	Cabosun [26] (mediana średniej dawki dobowej: 50,3 mg)
Niwolumab+ipilimumab	Niwolumab	100,0%	CheckMate 214 [64] (brak danych o RDI, w badaniu nie zezwalano na żadne zmniejszenie dawki)
	Ipilimumab	100,0%	
Niwolumab (druga linia)	Niwolumab	100,0%	CheckMate 025 [63] (brak danych o RDI, w badaniu nie zezwalano na żadne zmniejszenie dawki)
Kabozantynib (druga linia)	Kabozantynib	73,3%	METEOR [25] (mediana średniej dawki dobowej: 44 mg)
Aksytynib (druga linia)	Aksytynib	99,0%	AXIS [98] (średnia RDI)
Ewerolimus (druga linia)	Ewerolimus	90,0%	METEOR [25] (mediana średniej dawki dobowej: 9 mg)

#### 2.4.6. Koszty jednostkowe podania leków

Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [122]. W analizie przyjęto, że:

- Niwolumab jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).
- Podanie kabozantynibu oraz ipilimumabu w schematach skojarzonych z niwolumabem jest rozliczane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z podaniem niwolumabu (i nie wywołuje dodatkowych kosztów).
- Podanie schematów zawierających wyłącznie leki podawane w formie doustnej jest rozliczane raz na trzy miesiące w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

Tabela 27. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt jednego punktu [PLN]	Koszt [PLN]	Źródło
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,5	730,08	[122]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,5	162,24	[122]

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [74].



#### 2.4.7. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [96] wymagane są następujące badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem:

- 1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla ipilimumabu z niwolumabem, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem; kabozantynibu;
- 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
- 10) badanie ogólne moczu – dla kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
- 12) oznaczenie stężeń cholesterolu oraz trójglicerydów- dla temsyrolimusu;
- 13) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
- 14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
- 15) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);
- 16) elektrokardiogram (EKG);
- 17) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 18) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
- 20) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);
- 21) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. [96]

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia w projektowanym programie lekowym obejmuje [96]:

- 1) morfologię krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) badanie ogólne moczu – dla kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 7) oznaczenie stężeń cholesterolu i trójglicerydów – dla temsyrolimusu;
- 8) oznaczenie stężenia FT4 i TSH - dla ipilimumabu z niwolumabem, kabozantynibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem ;
- 9) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 10) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania w przypadku leczenia niwolumabem w połączeniu z kabozantynibem należy wykonywać nie rzadziej niż co 4-8 tygodni i zawsze, kiedy są wskazania kliniczne. Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. [96]

Z kolei monitorowanie skuteczności leczenia zawiera [96]:

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Powyższe badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu). Przy prowadzeniu leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu). Badania wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. [96]

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie świadczenia Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki:

Tabela 28. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt jednego punktu [PLN]	Koszt [PLN] (ryczałt roczny)	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki	3 199,00	1,5	4 798,50	[122]

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [74].

Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego przyjęto w modelu również dla pozostałych schematów (tj. obu komparatorów oraz leków stosowanych po progresji choroby).

#### 2.4.8. Koszty monitorowania pacjentów po progresji choroby

W modelu ekonomicznym przyjęto dodatkowe koszty w stanie z progresją choroby: leczenia przeciwbólowego oraz ambulatoryjnych wizyt kontrolnych (uwzględniając fakt, że ten stan zdrowotny obejmuje również pacjentów po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego).

Koszt leczenia przeciwbólowego oszacowano w oparciu o koszt dziennej dawki siarczanu morfiny podawanego drogą doustną, na podstawie produktu leczniczego MST Continus, który wyznacza podstawę limitu w grupie 149.1 Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu [89]. Wielkość dawki dziennej zaczerpnięto z Indeksu ATC/DDD WHO [111].

Tabela 29. Koszt leczenia przeciwbólowego po progresji choroby

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detaliczna [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Odpłatność pacjenta	Dawka dzienna [mg]	Koszt / DDD [PLN]
Siarczan morfiny	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg, 60 szt.	45,42	45,42	Bezpłatny do limitu (nowotowry złośliwe)	100	2,52

Przyjęto, że ambulatoryjna wizyta kontrolna zostanie rozliczona w ramach Świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12 (kod świadczenia 5.30.00.0000012) [119]:

Tabela 30. Koszt porady kontrolnej po progresji choroby

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Nazwa świadczenia <sup>1</sup>	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt jednego punktu [PLN]	Koszt [PLN]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,59	119,25

<sup>1</sup> na podstawie *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* [119]

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [74].

Założono, że wizyta kontrolna będzie odbywała się raz na cztery tygodnie.

#### 2.4.9. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów na ramionach nivolumabu+kabozantynibu (CheckMate 9ER [27]), kabozantynibu (Cabosun [26]) bądź nivolumabu+ipilimumabu (CheckMate 214 [64]).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły rozpatrywane zdarzenia niepożądane zaprezentowano w tabeli:

Tabela 31. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów		
	Nivolumab + kabozantynib	Kabozantynib	Nivolumab + ipilimumab
Anemia	1,3%	1,3%	0,7%
Podwyższony poziom ALT	6,6%	5,1%	5,0%
Podwyższony poziom AST	4,1%	2,6%	3,3%
Astenia	5,0%	0,0%	1,9%
Zmniejszony apetyt	1,6%	5,1%	0,9%
Biegunka	8,1%	10,3%	3,5%
Dysfonia	0,3%	1,3%	0,0%
Zmęczenie	2,5%	6,4%	4,0%
Zespół ręka-stopa	10,0%	7,7%	0,2%
Nadciśnienie	16,3%	28,2%	0,2%
Hiponatremia	11,9%	0,0%	3,3%

Zdarzenie niepożądane stopnia III lub IV	Odsetek pacjentów		
	Niwolumab + kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab + ipilimumab
Hipofosfatemia	8,1%	0,0%	0,2%
Nudności	0,3%	2,6%	1,4%
Neutropenia	2,8%	0,0%	0,2%
Wysypka	1,9%	0,0%	2,4%
Zapalenie jamy ustnej	2,8%	5,1%	0,0%
Trombocytopenia	0,3%	1,3%	0,0%
Wymioty	1,3%	1,3%	0,7%

Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów założono, że leczenie zdarzeń związane jest z hospitalizacją. W tabeli poniżej zestawiono koszty pobytu w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, rozliczane w ramach grupy JGP L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych [121]. W analizie podstawowej przyjęto, że wszystkie uwzględnione zdarzenia zostaną rozliczone w ramach hospitalizacji 2-dniowej (trzy dni pobytu w szpitalu). W ramach analizy wrażliwości w kalkulacjach założono koszt hospitalizacji 1-dniowej oraz całkowity koszt hospitalizacji dla grupy JGP L08.

Tabela 32. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych

Kod świadczenia <sup>1</sup>	Grupa JGP <sup>1</sup>	Typ hospitalizacji	Wartość punktowa [pkt] <sup>1</sup>	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt [PLN]
5.51.01.0011008	L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych	1-dniowa	2 600,00	1,67	4 342,00
		2 dniowa	3 250,00	1,67	5 427,50
		Hospitalizacja	3 900,00	1,67	6 513,00

Średnią cenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [74].

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych są naliczane w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu. Oznacza to, że koszt jednostkowy każdego zdarzenia niepożądanego jest mnożony przez odsetek pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia (patrz rozdział 2.3.3) i uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu. Podejście to może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów.

#### 2.4.10. Koszty leczenia paliatywnego

W analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty opieki paliatywnej. Koszty tej kategorii leczenia przyjęto w oparciu o opublikowaną analizę ekonomiczną dla pembrolizumabu w leczeniu raka przełyku i gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego [46] i wynosi on 5 551,44 PLN. Opracowanie zostało ukończone w grudniu 2021, dlatego skorygowano raportowany koszt współczynnikami inflacji publikowanymi przez GUS (rocznym wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych dla roku 2022 [114,4] oraz miesięcznym wskaźnikiem cen



towarów i usług konsumpcyjnych dla okresu styczeń – sierpień 2023 [105,5]) [35]. Finalny koszt przyjęty w modelu ekonomicznym wynosi 6 700,14 PLN.

## 2.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1].

W modelu ekonomicznym wykorzystano użyteczności oszacowane w oparciu przeprowadzoną przez autorów modelu globalnego analizę użyteczności na indywidualnych danych pacjentów z badania CheckMate 9ER [27] zbieranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (punkt odcięcia danych: maj 2022 r.). Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności odzwierciedlają różnice spowodowane przez przebywanie w stanach zdrowotnych. Dodatkowo w analizie uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (*disutility*).

The table is almost entirely obscured by black redaction bars. A horizontal band of light purple shading is visible across several rows in the middle of the table, likely representing a specific data range or a header section. The structure of the table is not discernible due to the redactions.

Wyżej wymienione wyniki analizy regresji wykorzystano do obliczenia wartości użyteczności do zaimplementowania w modelu ekonomicznym. W analizie podstawowej przyjęto użyteczności zależne od stanu zdrowotnego, w analizie wrażliwości zależne od stanu zdrowotnego oraz otrzymywanego leczenia

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 9. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Rodzaje użyteczności		Stan bez progresji choroby	Stan po progresji choroby
Użyteczności zależne tylko od stanu zdrowia (analiza podstawowa)			
Użyteczności zależne od stosowanego leczenia (analiza wrażliwości)	Niwolumab+kabozantynib		
	Niwolumab+ipilimumab		
	Kabozantynib (przyjęto jak dla sunitynibu)		

Wyznaczone w ten sposób użyteczności pochodzące z badania CheckMate 9ER najlepiej odzwierciedlają przebieg choroby i jej wpływ na jakość życia pacjentów, na których opierają się analizy przeżycia. Wykorzystanie użyteczności z innych źródeł mogłoby wprowadzić rozbieżności związane z heterogenicznością spowodowaną różnicami między badanymi populacjami, a także stosowanymi przez nich lekami (zwłaszcza w stanie progresji choroby). W związku z powyższym wartości zidentyfikowane w literaturze w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności (przedstawionego w rozdziale 3.2) testowano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności są zależne od stanu zdrowotnego i nie uwzględniają wpływu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią na jakość życia pacjentów. W związku z powyższym dodatkowo w pierwszym cyklu modelu wprowadzono również spadek QALY związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, obliczony jako iloczyn spadku użyteczności (*disutility*) i przewidywanego czasu trwania danego zdarzenia niepożądanego.

Wartości źródłowe wykorzystane w estymacjach spadku QALY związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli:

Tabela 33. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania [dni]	Źródło	Spadek QALY
Anemia	0,081	NICE TA215 [80]	34,0	NICE TA581 [85]	-0,008
Podwyższony poziom ALT	0,050	Sullivan 2011 [102]	21,0	NICE TA347 [83]	-0,003
Podwyższony poziom AST	0,050	Sullivan 2011 [102]	21,0	NICE TA347 [83]	-0,003
Astenia	0,130	Przyjęto jak dla zmęczenia	108,0	Przyjęto jak dla zmęczenia	-0,038
Zmniejszony apetyt	0,204	NICE TA360 [84]	15,0	NICE TA581 [85]	-0,008
Biegunka	0,137	Nafees 2008 [71]	15,0	NICE TA581 [85]	-0,006
Dysfonia	0,038	Przyjęto jak dla zaburzeń smaku w NICE TA581 [85]	15,0	Przyjęto jak dla zaburzeń smaku w NICE TA581 [85]	-0,002
Zmęczenie	0,130	Nafees 2008 [71]	108,0	NICE TA581 [85]	-0,038
Zespół rąka-stopa	0,150	NICE TA581 (zapalenie jamy ustnej) [85]	63,0	NICE TA581 [85]	-0,026
Nadciśnienie	0,153	NICE TA581 [85]	34,0	NICE TA581 [85]	-0,014
Hyponatremia	0,150	Lloyd 2006 [55]	21,0	NICE TA347 [83]	-0,009
Hypofosfatemia	0,150	Przyjęto jak dla hyponatremii	21,0	Przyjęto jak dla hyponatremii	-0,009
Nudności	0,048	Nafees 2008 [71]	15,0	NICE TA581 [85]	-0,002
Neutropenia	0,090	Nafees 2008 [71]	14,0	NICE TA316 [82]	-0,003
Wysypka	0,330	Nafees 2008 [71]	63,0	NICE TA581 [85]	-0,057
Zapalenie jamy ustnej	0,150	Lloyd 2006 [55]	63,0	NICE TA581 [85]	-0,026
Trombocytopenia	0,108	Tolley 2013 [107]	34,0	NICE TA581 [85]	-0,010
Wymioty	0,048	Przyjęto jak dla nudności	15,0	Przyjęto jak dla nudności	-0,002

## 2.6. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [108] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się

trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 58 642 PLN [90].

**Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 58\,642$  PLN, tj. 175 926 PLN/QALY.**

W analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych.

Zgodnie z wynikami badania CheckMate 9ER [27] wykazano istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu w pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w grupie pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w porównaniu do sunitynibu (substancja czynna refundowana w leczeniu RCC). Dla mediany obserwacji 44 miesiące w badaniu CheckMate 9ER mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych terapią niwolumab+kabozantynib wyniosła 16,4 miesiący, podczas gdy w grupie sunitynibu 7,1 miesiący; HR = 0,55 (95%CI 0,45; 0,69). Z kolei mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych terapią niwolumab+kabozantynib wyniosła 49,5 miesiący, podczas gdy w grupie sunitynibu 29,1 miesiący; HR = 0,65 (95%CI 0,51; 0,83). W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w artykule 13 ustawy o refundacji.















## 2.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

### 2.7.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
	Parametry ogólne		
Horizont czasowy	40 lat	10 lat 20 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [1]
	Użyteczności		
Użyteczności: wartości średnie			Testowano alternatywną metodę wyznaczenia użyteczności: zamiast modelu wykorzystującego regresję liniową przyjęto wartości średnie uzyskane w oparciu o wyniki badania CheckMate 9ER [2,7]
Użyteczności zależne od leżenia			W analizie podstawowej przyjęto użyteczności zależne od stanu zdrowotnego, w analizie wrażliwości zależne od stanu zdrowotnego oraz od otrzymanego leczenia (uwzględniające wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia).

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności literatura: publikacja Ambavane 2020 [3]		0,83 (pre-recurrence) 0,65 (post-recurrence)	Testowano alternatywny zbiór parametrów występujący w publikacji włączonej do przeglądu systematycznego użyteczności, w którym wartości oszacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D na podstawie wyników: 1) badania CheckMate 214 dla pierwszej linii leczenia (co odpowiada stanowi <i>gression-free</i> w modelu), 2) badania AXIS dla drugiej linii leczenia oraz po drugiej linii leczenia (dla stanu <i>post-recurrence</i> przyjęto średnią z obu wartości).
Użyteczności literatura: publikacja Remak 2008 [97]		0,721 (pre-recurrence) 0,591 (post-recurrence)	Testowano alternatywny zbiór parametrów występujący w publikacji włączonej do przeglądu systematycznego użyteczności, w którym wartości oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych dla sunitynibu (w pierwszej oraz drugiej linii) w oparciu o kwestionariusz EQ-5D. Dla stanu <i>pre-recurrence</i> przyjęto użyteczność opisaną w publikacji źródłowej jako <i>during treatment</i> , a dla stanu <i>post-recurrence</i> średnią z wartości <i>during second-line treatment</i> oraz <i>after termination of second-line treatment</i> .
Dane kliniczne			
Wyjściowa krzywa PFS: drugie najlepsze dopasowanie			
Wyjściowa krzywa PFS: trzecie najlepsze dopasowanie			
Wyjściowa krzywa OS: drugie najlepsze dopasowanie			
Wyjściowa krzywa OS: trzecie najlepsze dopasowanie			
Rozkład opisujący TTD dla kabozantynibu w schemacie niwolumab+kabozantynib: drugie najlepsze dopasowanie			Testowano rozkłady o drugim oraz trzecim najlepszym do pasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne AIC
Rozkład opisujący TTD dla kabozantynibu w schemacie niwolumab+kabozantynib: trzecie najlepsze dopasowanie			

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Wyjściowa krzywa TTD (sunitynib); drugie najlepsze dopasowanie	[redacted]	[redacted]	
Wyjściowa krzywa TTD (sunitynib); trzecie najlepsze dopasowanie	[redacted]	[redacted]	
Rozkład opisujący TTD dla niwolumabu w schemacie niwolumab+kabozantinib	[redacted]	[redacted]	
<p>W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym czas do dyskontynuacji terapii w modelu szacowany jest na podstawie krzywych PFS, mając na uwadze brak danych o TTD dla komparatorów</p>			
	Krzywe TTD	Krzywe PFS	
HR PFS vs sunitynib: minimum	[redacted]	[redacted]	
HR PFS niwolumab+kabozantinib vs sunitynib: maksimum	[redacted]	[redacted]	Testowano minimalne i maksymalne wartości hazardów względnych wyznaczone w oparciu o przedziały ufności
HR OS vs sunitynib: minimum	[redacted]	[redacted]	
HR OS vs sunitynib: maksimum	[redacted]	[redacted]	
Koszty i zużycie zasobów			
Dawkowanie niwolumabu	240 mg / 2 tygodnie	480 mg / 4 tygodnie	W analizie przyjęto alternatywne dawkowanie niwolumabu w schematach skojarzonych, dopuszczone przez Charakterystykę produktu leczniczego [23]

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
RDI = 100%	Tabela 26	100%	W analizie wrażliwości przyjęto względną intensywność dawki równą 100%, tj. bez redukcji (zgodne z charakterystykami produktów leczniczych uwzględnionych w analizie)
Wyceny punktowe minimum	NFZ: Świadczenia w programie lekowym: 1,50 Świadczenia ambulatoryjne: 1,59 Świadczenia szpitalne: 1,67	Świadczenia w programie lekowym: wym: 1,35 Świadczenia ambulatoryjne: 1,55 Świadczenia szpitalne: 1,60 Świadczenia w programie lekowym: wym: 1,54 Świadczenia ambulatoryjne: 1,63 Świadczenia szpitalne: 1,83	Cenę 1 punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ, analizując umowy dla województwa małopolskiego dla roku 2023. Mając na uwadze zmienność wycen punktowych w skali całego kraju zasadne jest przetestowanie odnalezionych wartości minimalnych i maksymalnych
Wyceny punktowe maksimum	NFZ: Świadczenia szpitalne: 1,67	Świadczenia ambulatoryjne: 1,63 Świadczenia szpitalne: 1,83	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	5 427,50 PLN	4 342,00 PLN 6 513,00 PLN	W analizie podstawowej przyjęto, że wszystkie uwzględnione zdarzenia niepożądane zostaną rozliczone w ramach hospitalizacji 2-dniowej (trzy dni pobytu w szpitalu). W ramach analizy wrażliwości w kalkulacjach założono koszt hospitalizacji 1-dniowej oraz całkowity koszt hospitalizacji dla grupy JGP L08.
Marża hurtowa = 6%	5%	6%	W związku z nowelizacją Ustawy o refundacji (od 01.11.2023) przetestowano potencjalny wpływ wzrostu ceny produktów Opdivo®, Cabometyx i Yervoy związany ze wzrostem marży hurtowej na wyniki analizy, przy czym rozpatrywana zmiana dotyczy wyłącznie scenariusza bez RSS (co wynika z konstrukcji zapisów w RSS dla niwolumabu i pil imuambu, a także charakteru danych raportowanych przez NFZ, na podstawie których oszacowano koszt jednostkowy kabozanтынibu z RSS)
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby			W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [88]
Czas leczenia po progresji choroby	8,6 miesięcy	Dwukrotnie krótszy Dwukrotnie dłuższy	W analizie wrażliwości testowano wpływ wydłużenia i skrócenia średniego czasu leczenia po progresji choroby



## 2.7.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe koszty, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednocześnie uwzględnić niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rzędu – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rzędu – *1st order uncertainty*).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej. W modelu przyjęto, że w przypadku braku informacji źródłowych o rozrzucie wartości średniej odchylenie standardowe wynosi 20%.

Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Wiek	60,8	0,41	Normalny
Masa ciała			
Powierzchnia ciała			
Dane kliniczne - skuteczność			
PFS: HR niwolumab+kabozantinib vs sunitynib			
PFS: HR kabozantinib vs sunitynib			
PFS: HR niwolumab+ipilimumab vs sunitynib			
OS: HR niwolumab+kabozantinib vs sunitynib			
OS: HR kabozantinib vs sunitynib			
OS: HR niwolumab+ipilimumab vs sunitynib			



Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Parametry krzywych przeżycia (PFS, OS, TTD)			
Dane kliniczne - bezpieczeństwo			
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Anemia	0,013	0,003	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom ALT	0,066	0,013	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom AST	0,041	0,008	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Astenia	0,050	0,010	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zmniejszony apetyt	0,016	0,003	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Biegunka	0,081	0,016	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Dysfonia	0,003	0,001	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Znęczenie	0,025	0,005	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zespół ręka-stopa	0,100	0,020	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Nadciśnienie	0,163	0,033	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hiponatremia	0,119	0,024	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hipo fosfatemia	0,081	0,016	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Nudności	0,003	0,001	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Neutropenia	0,028	0,006	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wysypka	0,019	0,004	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zapalenie jamy ustnej	0,028	0,006	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Trombocytopenia	0,003	0,001	Beta
NIVO+CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wymioty	0,013	0,003	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Anemia	0,013	0,003	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom ALT	0,051	0,010	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom AST	0,026	0,005	Beta

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Astenia	0,000	0,000	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zmniejszony apetyt	0,051	0,010	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Biegunka	0,103	0,021	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Dysfonia	0,013	0,003	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zmęczenie	0,064	0,013	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zespół ręką-stopą	0,077	0,015	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Nadciśnienie	0,282	0,056	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hiponatremia	0,000	0,000	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hipofosfatemia	0,000	0,000	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Nudności	0,026	0,005	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Neutropenia	0,000	0,000	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wysypka	0,000	0,000	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zapalenie jamy ustnej	0,051	0,010	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Trombocytopenia	0,013	0,003	Beta
CABO: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wymioty	0,013	0,003	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Anemia	0,007	0,001	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom ALT	0,050	0,010	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom AST	0,033	0,007	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Astenia	0,019	0,004	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zmniejszony apetyt	0,009	0,002	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Biegunka	0,035	0,007	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Dysfonia	0,000	0,000	Beta
NIVO+ IPI: odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zmęczenie	0,040	0,008	Beta

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Zespół ręka-stopa	0,002	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Nadciśnienie	0,002	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Hiponatremia	0,033	0,007	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Hipofofataemia	0,002	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Nudności	0,014	0,003	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Neuropenia	0,002	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Wysypka	0,024	0,005	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Zapalenie jamy ustnej	0,000	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Trombocytopenia	0,000	0,000	Beta
NIVO+ IPi: odsetek pacjentów ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Wymioty	0,007	0,001	Beta
Użyteczności			
Wyraz wolny równania regresji liniowej	█	█	█
Zmienna: status bez progresji choroby	█	█	█
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Anemia	0,081	0,016	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom ALT	0,050	0,010	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Podwyższony poziom AST	0,050	0,010	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Astenia	0,130	0,026	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Zmniejszony apetyt	0,204	0,041	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Biegunka	0,137	0,027	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Dysfonia	0,038	0,008	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Zmęczenie	0,130	0,026	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Ze spół ręka-stopa	0,150	0,030	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem nie pożądanym (stopień ≥3) - Nadciśnienie	0,153	0,031	Gamma

Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hiponatremia	0,150	0,030	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Hipofofatemia	0,150	0,030	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Nudności	0,048	0,010	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Neutropenia	0,090	0,018	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wysypka	0,330	0,066	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Zapalenie jamy ustnej	0,150	0,030	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Trombocytopenia	0,108	0,022	Gamma
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym (stopień ≥3) - Wymioty	0,048	0,010	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Anemia	34,020	6,804	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Podwyższony poziom ALT	21,000	4,200	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Podwyższony poziom AST	21,000	4,200	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Astenia	108,010	21,602	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Zmniejszony apetyt	14,980	2,996	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Biegunka	14,980	2,996	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Dysfonia	14,980	2,996	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Zmęczenie	108,010	21,602	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Zespół ręka-stopa	63,000	12,600	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Nadciśnienie	34,020	6,804	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Hiponatremia	21,000	4,200	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Hipofofatemia	21,000	4,200	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Nudności	14,980	2,996	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Neutropenia	14,000	2,800	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Wysypka	63,000	12,600	Gamma



Parametr	Średnia	Rozrzut	Rozkład PSA
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Zapalenie jamy ustnej	63,000	12,600	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Trombocytopenia	34,020	6,804	Gamma
Czas utrzymywania się zdarzenia niepożądanego (stopień ≥3) - Wymioty	14,980	2,996	Gamma
<b>Koszty i zużycie zasobów</b>			
Intensywność dawki: niwolumab w schemacie NIVO+CABO	█	█	█
Intensywność dawki: kabozantinib w schemacie NIVO+CABO	█	█	█
Intensywność dawki: kabozantinib (monoterapia)	83,8%	0,168	Beta
Koszt podania leków: hospitalizacja w programie lekowym	730,08	146,02	Gamma
Koszt podania leków: wizyta ambulatoryjna w programie lekowym	162,24	32,45	Gamma
Koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w programie lekowym	4 798,50	959,70	Gamma
Koszt ambulatoryjnej wizyty kontrolnej po progresji choroby	119,25	23,85	Gamma
Koszt dzienny leczenia przeciwnowotworowego	2,52	0,50	Gamma
Koszt opieki paliatywnej	6 700,14	1 340,03	Gamma
Częstotliwość ambulatoryjnych wizyt kontrolnych po progresji choroby	0,25	0,05	Gamma
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie po progresji: NIVO+CABO	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie po progresji: CABO	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie po progresji: NIVO+IP1	█	█	█
Średni czas leczenia po progresji choroby	8,60	1,72	Normalny
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	5 427,50	1 085,50	Gamma



## 2.8. Wyniki analizy ekonomicznej

### 2.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono wyniki zdrowotne uzyskane dla interwencji i komparatorów w analizie ekonomicznej.

Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Parametr	Konsekwencje zdrowotne (wartości zdyskontowane)		
	Niwolumab +kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab +ipilimumab
Całkowite QALY	■	■	■
QALY: przeżycie bez progresji choroby	■	■	■
QALY: progresja choroby	■	■	■
QALY: spadek użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Całkowite LY (niezdyskontowane)	■	■	■
LY: przeżycie bez progresji choroby (niezdyskontowane)	■	■	■
LY: progresja choroby (niezdyskontowane)	■	■	■

Odsetki pacjentów żyjących w kolejnych punktach czasowych, a także średnie i mediany przeżycia całkowitego dla ramion interwencji i komparatorów zestawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 37. Wartości OS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia

Parametr	Niwolumab+kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab +ipilimumab
Przeżycie całkowite: 1 rok	■	■	■
Przeżycie całkowite: 2 lata	■	■	■
Przeżycie całkowite: 5 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 10 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 15 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 20 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 25 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 30 lat	■	■	■
Przeżycie całkowite: 40 lat	■	■	■
Mediana przeżycia całkowitego	■	■	■
Średnie przeżycie całkowite	■	■	■

Kolejna tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej w podziale na poszczególne kategorie.

Tabela 38. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN] (wartości zdyskontowane)		
	Niwolumab +kabozantynib	Kabozantynib	Niwolumab +ipilimumab
Wariant z RSS			
Koszty całkowite	■	■	■
Koszty substancji czynnych	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■	■
Koszty monitorowania po progresji choroby	■	■	■
Koszty leków po progresji choroby	■	■	■
Koszty podania leków po progresji choroby	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby	■	■	■
Koszty opieki paliatywnej	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite	■	■	■
Koszty substancji czynnych	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■	■
Koszty monitorowania po progresji choroby	■	■	■
Koszty leków po progresji choroby	■	■	■
Koszty podania leków po progresji choroby	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby	■	■	■
Koszty opieki paliatywnej	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■

## 2.8.2. Porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib

### 2.8.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 39 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, w wariantcie z instrumentem dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant z RSS, analiza podstawowa

Parametr	Niwolumab + kabozantynib	Kabozantynib	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			


Tabela 40 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, w wariancie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant bez RSS, analiza podstawowa

Parametr	Niwolumab	Kabozantynib	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			


### 2.8.2.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej na kolejnych stronach raportu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wnioskowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fiole. po 4 ml fiole. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 20 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości średnie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Ambavane 2020	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Remak 2008	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa PFS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa PFS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa OS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa OS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD kabozantynibu (schemat NIVO+CABO): drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD kabozantynibu (schemat NIVO+CABO): trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD sunitynibu: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD sunitynibu: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD niwolumabu (schemat NIVO+CABO): Kaplan-Meier	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość terapii w oparciu o PFS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR PFS vs sunitynib: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR PFS vs sunitynib: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR OS vs sunitynib: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR OS vs sunitynib: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie niwolumabu: 480 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI = 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyceny punktowe NFZ: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyceny punktowe NFZ: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Marża hurtowa = 6%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: minimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: maksimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas leczenia po progresji choroby: minimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas leczenia po progresji choroby: maksimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego i instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa								
Horyzont czasowy 10 lat								
Horyzont czasowy 20 lat								
Dyskontowanie 0%								
Użyteczności: wartości średnie								
Użyteczności zależne od leczenia								
Użyteczności: Ambavane 2020								
Użyteczności: Remak 2008								
Krzywa PFS: drugie najlepsze dopasowanie								
Krzywa PFS: trzecie najlepsze dopasowanie								
Krzywa OS: drugie najlepsze dopasowanie								
Krzywa OS: trzecie najlepsze dopasowanie								
Krzywa TTD kabozantynibu (schemat NIVO+CABO): drugie najlepsze dopasowanie								
Krzywa TTD kabozantynibu (schemat NIVO+CABO): trzecie najlepsze dopasowanie								
Krzywa TTD sunitynibu: drugie najlepsze dopasowanie								

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa								
Krzywa TTD sunitynibu: trzecie najlepsze dopasowanie								
Krzywa TTD niwolumabu (schemat NIVO+CABO): Kaplan-Meier								
Długość terapii w oparciu o PFS								
HR PFS vs sunitynib: minimum								
HR PFS vs sunitynib: maksimum								
HR OS vs sunitynib: minimum								
HR OS vs sunitynib: maksimum								
Dawkowanie niwolumabu: 480 mg								
RDI = 100%								
Wyceny punktowe NFZ: minimum								
Wyceny punktowe NFZ: maksimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum								
Marża hurtowa = 6%								
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: minimum								

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantynib		Kabozantynib		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa								
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: maksimum								
Czas leczenia po progresji choroby: minimum								
Czas leczenia po progresji choroby: maksimum								

[Redacted content]

### 2.8.2.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji przedstawiono w postaci:

- Tabeli zbiorczej z wynikami analizy, wraz z ich rozrzutem.
- Wykresu *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują całkowite koszty (oś rzędnych) oraz całkowite efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji osobno dla interwencji i komparatora.
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka zaprezentowano poniżej:

Tabela 43. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant z RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		Całkowite QALY		ICUR [PLN/QALY]
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Niwolumab+kabozantynib					
Kabozantynib					




Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS



Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS



Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant z RSS



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka za-  
prezentowano poniżej:

Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant bez RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		Całkowite QALY		ICUR [PLN/QALY]
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Niwolumab+kabozantynib					
Kabozantynib					


Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS



### 2.8.3. Porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab

#### 2.8.3.1. Analiza podstawowa

Tabela 39 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, w wariancie z instrumentem dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant z RSS, analiza podstawowa

Parametr	Niwolumab +kabozantynib	Niwolumab +ipilimumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			


Tabela 40 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, w wariancie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 46. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant bez RSS, analiza podstawowa

Parametr	Niwolumab	Niwolumab+ipilimumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER [PLN/LY]			
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Opdivo® [PLN]			


#### 2.8.3.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej na kolejnych stronach raportu.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wnioskowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantinib vs niwolumab+ipilimumab, wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fiole. po 4 ml fiole. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 20 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości średnie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności zależne od leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Ambavane 2020	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: Remak 2008	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa PFS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa PFS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa OS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa OS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD kabozantinibu (schemat NIVO+CABO): drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fiolet. po 4 ml fiolet. po 10 ml
Krzywa TTD kabozantinibu (schemat NIVO+CABO): trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD sunitynibu: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD sunitynibu: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywa TTD niwolumabu (schemat NIVO+CABO): Kaplan-Meier	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość terapii w oparciu o PFS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR PFS vs sunitynib: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR PFS vs sunitynib: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR OS vs sunitynib: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
HR OS vs sunitynib: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie niwolumabu: 480 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI = 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyceny punktowe NFZ: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyceny punktowe NFZ: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum								
Marża hurtowa = 6%								
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: minimum								
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: maksimum								
Czas leczenia po progresji choroby: minimum								
Czas leczenia po progresji choroby: maksimum								

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego wnioskowanego i instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantinib vs niwolumab+ipilimumab, wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Horyzont czasowy 20 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Użyteczności: wartości średnie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Użyteczności zależne od leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Użyteczności: Ambavane 2020	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Użyteczności: Remak 2008	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa PFS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa PFS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa OS: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa OS: trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa TTD kabozantinibu (schemat NIVO+CABO): drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa TTD kabozantinibu (schemat NIVO+CABO): trzecie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml
Krzywa TTD sunitynibu: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	10 mg/ml, 1 fioł. po 10 ml

Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa								
Krzywa TTD sunitynibu: trzecie najlepsze dopasowanie								
Krzywa TTD niwolumabu (schemat NIVO+CABO); Kaplan-Meier								
Długość terapii w oparciu o PFS								
HR PFS vs sunitynib: minimum								
HR PFS vs sunitynib: maksimum								
HR OS vs sunitynib: minimum								
HR OS vs sunitynib: maksimum								
Dawkowanie niwolumabu: 480 mg								
RDI = 100%								
Wyceny punktowe NFZ: minimum								
Wyceny punktowe NFZ: maksimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum								
Marża hurtowa = 6%								
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: minimum								



Wariant analizy	Niwolumab+kabozantinib		Niwolumab+ipilimumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Opdivo® [PLN] 10 mg/ml, 1 fioł. po 4 ml fioł. po 10 ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas leczenia po progresji choroby: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas leczenia po progresji choroby: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

### 2.8.3.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji przedstawiono w postaci:

- Tabeli zbiorczej z wynikami analizy, wraz z ich rozrzutem.
- Wykresu *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują całkowite koszty (oś rzędnych) oraz całkowite efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji osobno dla interwencji i komparatora.
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka zaprezentowano poniżej:

Tabela 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant z RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		Całkowite QALY		ICUR [PLN/QALY]
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Niwolumab+kabozantynib					
Niwolumab+ipilimumab					


Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS



Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS



Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant z RSS



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka za-  
prezentowano poniżej:

Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolu-  
mab+ipilimumab, wariant bez RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		Całkowite QALY		ICUR [PLN/QALY]
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	
Niwolumab+kabozantynib					
Niwolumab+ipilimumab					


Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS



Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS





Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS



## 2.9. Ograniczenia analizy

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym [29] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematów niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib oraz niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu (RCC). W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego z oboma komparatorami przez wspólną grupę referencyjną (sunitynib). W modelu ekonomicznym w celu oszacowania przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) w postaci współczynników hazardu względnego (HR). Ograniczeniem powyższego podejścia jest konieczność przyjęcia założenia o proporcjonalnych hazardach rozpatrywanych w analizie technologii medycznych w porównaniu ze wspólnym komparatorem (sunitynibem), co oznacza, że hazardy względne nie zmieniają się w czasie.

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe czasu do dyskontynuacji terapii (TTD) z badania CheckMate 9ER [27]. W przypadku krzywej TTD dane dla komparatorów nie są dostępne, dlatego nie można było przeprowadzić metaanalizy sieciowej. W celu wyznaczenia czasu do dyskontynuacji w ramionach kabozantynibu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem krzywą dla sunitynibu z badania CheckMate 9ER skorygowano współczynnikami HR PFS komparator vs sunitynib. Użycie HR dla PFS (zamiast HR dla TTD) stanowi ograniczenie analizy, jednak PFS pozostaje najlepszą możliwą do wykorzystania dostępną opcją: mimo, że krzywe (a także HR) PFS i TTD mogą odbiegać od siebie, to obydwie punkty końcowe pozostają ze sobą powiązane. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym odsetek pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych cyklach modelu oszacowano w oparciu o krzywe PFS.

Zgodnie z zapisami obecnego i wnioskowanego programu lekowego [89,96] udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego. W związku z powyższym w modelu zostało wprowadzone ograniczenie, które uniemożliwia leczenie po progresji (w przypadku wystąpienia wartości TTD wyższych w danym punkcie czasowym (cyklu), niż oszacowana dla przeżycia wolnego od progresji choroby model wyznaczając odsetek pacjentów leczonych przyjmuje wartość PFS).

Równocześnie w wybranych przypadkach program lekowy dopuszcza terapię po progresji choroby [89]. W przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych. Dodatkowo dla terapii niwolumab+ipilimumab istnieje możliwość potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni. O ile przypadki oligoprogresji będą występować w każdym z ramion modelu, to wykluczenie możliwości wydłużenia leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem po progresji do czasu badania potwierdzającego może zaniżyć koszty całkowite leczenia dla tej technologii medycznej (na niekorzyść ocenianej interwencji).

## 2.10. Dyskusja i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. Renal cell carcinoma, RCC), u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne (PTOK/PTU [114]), dostęp do leczenia w warunkach polskich oraz opinię ekspertów klinicznych (obecna oraz prognozowana praktyka kliniczna), jako technologie opcjonalne dla niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem przyjęto:

- 1) Kabozantynib (w monoterapii)
- 2) Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny *Global cost-effectiveness model of nivolumab + cabozantinib as a first-line treatment for renal cell carcinoma* [28], będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu MS Excel, który został stworzony w celu oceny opłacalności schematu niwolumab+kabozantynib we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy bieżącego raportu dostosowali model do warunków polskich, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce (wprowadzając polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów oraz użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate 9ER [27], z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości EQ-5D [38]).

Analizę wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym. W związku z niekorzystnym rokowaniem dla pacjentów z zaawansowanym RCC a także średnim wiekiem w momencie rozpoczęcia terapii wynoszącym ponad 60 lat, jest to wystarczający czas, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.



### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, obejmowała:

- porównanie oszacowanych odsetków pacjentów żyjących oraz pacjentów bez progresji choroby z wynikami badań CheckMate 9ER [27], a jej wyniki uwzględniono przy wyborze krzywych OS i PFS uwzględnionych w analizie podstawowej,
- porównanie oszacowanych odsetków żyjących pacjentów na wyjściowej krzywej sunitynibu z danymi SEER [78]. Uzyskane w modelu wyniki są zgodne raportowanymi przez SEER (rak nerki oraz rak miedniczki nerkowej): dla stanu zaawansowania choroby w momencie diagnozy określonego jako *distal*. Dla roku 2020 prognozowane 10-letnie względne przeżycie (ekstrapolowane na podstawie wyników z lat 2004-2010) wynosi 16,6%,

### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (załącznik 3.1) odnaleziono 13 opracowań oceniających opłacalność terapii niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem.

Spośród analiz włączonych do przeglądu w jednej publikacji [53] przeprowadzono porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib, w którym wyniki wskazują, że niwolumab+kabozantynib jest leczeniem bardziej skutecznym i jednocześnie bardziej kosztownym, jednak dla szerszej populacji (ITT zamiast IP).

Spośród analiz włączonych do przeglądu w sześciu publikacjach przeprowadzono porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab wraz z prezentacją pełnych wyników w postaci współczynnika użyteczności kosztów. W dwóch analizach ekonomicznych [51,118] niwolumab+kabozantynib był leczeniem bardziej skutecznym i jednocześnie bardziej kosztownym, w pozostałych czterech [60,105,117,59] niwolumab+ipilimumab jest terapią dominującą (tj. mniej kosztowną i bardziej skuteczną).

### Wniosek końcowy:

Terapia skojarzona niwolumab+kabozantynib jest skuteczną interwencją w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i niskim odsetkiem pacjentów przerywających leczenie. Stosowanie ocenianej interwencji pozwala utrzymać jakość życia chorych na niezmiennym poziomie w stosunku do wartości wyjściowych.





### 3. ZAŁĄCZNIKI

#### 3.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib w leczeniu pierwszej linii ccRCC

##### 3.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacje zawierające analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia terapią niwolumab+kabozantynib u chorych z rakiem nerkowokomórkowym. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia.

Zastosowano następujące kryteria włączenia do przeglądu:

- Populacja: rak nerkowokomórkowy, choroba zaawansowana,
- Interwencja: terapia skojarzona niwolumab+kabozantynib,
- Linia leczenia: pierwsza linia leczenia,
- Typ publikacji: prezentująca porównanie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych (uwzględniono również abstrakty).

Kryteria wykluczenia obejmowały:

- Populacja: inna jednostka chorobowa niż rak nerkowokomórkowy lub RCC w stadium niezaawansowanym (obejmuje mn. leczenie adjuwantowe i neoadjuwantowe),
- Interwencja: monoterapia niwolumabem bądź kabozantynibem, terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab,
- Linia leczenia: druga lub kolejne linie leczenia,
- Typ publikacji:
  - analiza kosztów niezawierająca porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych,
  - Publikacje nie będące analizami ekonomicznymi.

##### 3.1.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib w leczeniu pierwszej linii ccRCC.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Nivolumab.af. or Nivolumab/ or Opdivo.af. or Opdivo/ or ONO-4538.af. or "ONO 4538".af. or ONO4538.af. or "MDX-1106".af or "MDX 1106".af. or MDX1106.af. or "BMS-936558".af. or "BMS 936558".af. or BMS936558.af.	9 858
2.	Cabozantinib.af OR Cabozantinib.mp or Cometriq.af or "XL 184".af or "XL184 cpd".af or "XL-184".af or "BMS 907351".af or "BMS907351".af or "BMS-907351".af	1 648
3.	#1 AND #2	374
4.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	5 112 019
5.	(renal or kidney or kidneys).af.	1 293 659
6.	#4 AND #5	225 134
7.	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	58 045
8.	#6 OR #7	227 249
9.	#3 AND #8	266

Data wyszukiwania: 25.09.2023 r.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Nivolumab.af. or Nivolumab/ or Opdivo.af. or Opdivo/ or ONO-4538.af. or "ONO 4538".af. or ONO4538.af. or "MDX-1106".af or "MDX 1106".af. or MDX1106.af. or "BMS-936558".af. or "BMS 936558".af. or BMS936558.af.	39 367
2.	Cabozantinib.af OR Cabozantinib.mp or Cometriq.af or "XL 184".af or "XL184 cpd".af or "XL-184".af or "BMS 907351".af or "BMS907351".af or "BMS-907351".af	7 483
3.	#1 AND #2	2 383
4.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	7 123 994
5.	(renal or kidney or kidneys).af.	1 855 107
6.	#4 AND #5	416 299
7.	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	86 940
8.	#6 OR #7	421 586
9.	#3 AND #8	1 355

Data wyszukiwania: 25.09.2023 r.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Nivolumab.af. or Nivolumab/ or Opdivo.af. or Opdivo/ or ONO-4538.af. or "ONO 4538".af. or ONO4538.af. or "MDX-1106".af or "MDX 1106".af. or MDX1106.af. or "BMS-936558".af. or "BMS 936558".af. or BMS936558.af.	2 833
2.	Cabozantinib.af OR Cabozantinib.mp or Cometriq.af or "XL 184".af or "XL184 cpd".af or "XL-184".af or "BMS 907351".af or "BMS907351".af or "BMS-907351".af	519
3.	#1 AND #2	131
4.	(neoplasm or neoplasms).af. or neoplasms/ or carcinoma.af. or carcinomas.af. or cancer.af. or cancers.af. or tumor.af. or tumors.af. or tumours.af.	271 816
5.	(renal or kidney or kidneys).af.	100 444

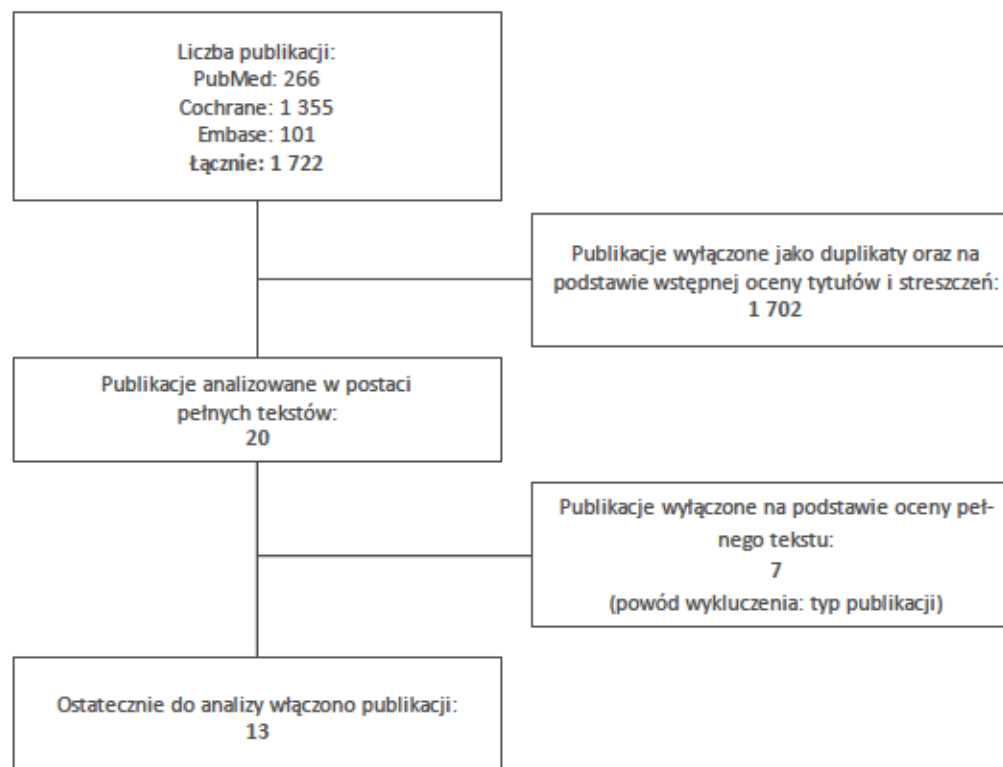
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#4 AND #5	15 683
7.	"Carcinoma, Renal Cell"/ or "Renal cell carcinoma".af. or RCC.af. or ccRCC.af. or ("Clear cell component" and RCC).af.	3 497
8.	#6 OR #7	15 925
9.	#3 AND #8	101

Data wyszukiwania: 25.09.2023 r.

### 3.1.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – analizy ekonomiczne



#### 3.1.1. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 13 analiz ekonomicznych, w których oceniano technologię wnioskowaną w populacji wskazanej we wniosku.

Poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz.

Tabela 54. Analizy ekonomiczne terapii skojarzonej nivolumab+kabozantynib włączone do przeglądu

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
	Huo2022 [43] (abstrakt) Huo, S., Del Tejo, V., Du, E., Wu, A., Chen, Y. and Betts, K. Number needed to treat and cost per progression-free survivor of nivolumab plus cabozantinib vs pembrolizumab plus axitinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> . 2022. 28(3-A Supplement)(S20)
Kraj/waluta	USD
Perspektywa	Brak danych
Komparatory	Pembrolizumab + aksytynib (P+A), sunitynib (S)
Typ modelu	Brak danych

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej			
Wyniki	Koszt inkrementalny na pacjenta bez progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 miesięcy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ N+C vs S: \$88 301</li> <li>➢ P+A vs S: \$116 540</li> </ul> </li> <li>▪ 24 miesięcy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ N+C vs S: \$89 071</li> <li>➢ P+A vs S: \$106 443</li> </ul> </li> </ul> Koszt inkrementalny za miesiąc bez progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 miesięcy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ N+C vs S: \$130 883</li> <li>➢ P+A vs S: \$172 388</li> </ul> </li> <li>▪ 24 miesięcy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ N+C vs S: \$90 093</li> <li>➢ P+A vs S: \$122 752</li> </ul> </li> </ul>			
Wnioski	Niższy koszt inkrementalny na pacjenta z PFS oraz niższy koszt inkrementalny za miesiąc bez progresji choroby vs S w porównaniu do P+A vs S wskazuje na większą efektywność kosztową schematu nivolumab+kabozantynib			
Li 2021 [50]				
Li, S., Li, J., Peng, L., Li, Y. and 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>Frontiers in pharmacology</i> . 2021. 12				
Kraj/waluta	USA/USD			
Perspektywa	Płatnika US			
Komparatory	Sunitynib (S)			
Typ modelu	Mikrosymulacje			
Wyniki	Koszt inkrementalny N+C vs S: \$285 033 Efekt inkrementalny N+C vs S: 0,56 QALYs ICER N+C vs S: \$508 987/QALY			
Wnioski	Nivolumab plus kabozantynib w leczeniu pierwszej linii RCC prawdopodobnie nie będzie terapią kosztowo-efektywną przy progu opłacalności technologii medycznych 150 000 USD/QALY.			
Li 2021b [51]				
Li, S., Li, J., Peng, L., Li, Y. and Wan, X. Cost-Effectiveness of Frontline Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapies. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021. 12 (no pagination).				
Kraj/waluta	USA/USD			
Perspektywa	Płatnika US			
Komparatory	Lenwatynib+pembrolizumab (L+P), nivolumab+ipilimumab (N+I), pembrolizumab+aktytynib (P+A), awelumab+ aktytynib (A+A), sunitynib (S)			
Typ modelu	Mikrosymulacje			
Wyniki	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S
	S	239 257,68	2,13	-
	A+A	432 403,81	2,32	Rozszerzona dominacja (przez P+A)
	N+I	306 201,03	2,42	Rozszerzona dominacja (przez P+A)
	L+P	562 080,09	2,61	Rozszerzona dominacja (przez N+C)
	P+A	270 957,76	2,52	81 282
	N+C	484 051,49	2,99	453 391
Wnioski	Pembrolizumab+aktytynib prawdopodobnie będzie najbardziej opłacalną technologią dla progu opłacalności technologii medycznych 100 000 USD/QALY.			
Liao 2021 [52]				
Liao, W., Lei, W., Feng, M., Yang, Y., Wu, Q., Zhou, K., Bai, L., Wen, F. and Li, Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. <i>Advances in Therapy</i> . 2021. 38(12)(5662-5670).				
Kraj/waluta	USA/USD			
Perspektywa	Płatnika US			
Komparatory	Sunitynib (S)			
Typ modelu	Model Markowa			
Wyniki	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S
	S	256 302	1,44	-
	N+C	681 425	1,93	863 720



Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej						
Wnioski	Analiza wykazała, że strategia z zastosowaniem niwolumabu+kabozantynibu jest bardziej skuteczna (wzrost o 0,49 QALY względem terapii sunitynibem), jednak wartość ICER przekroczyła powszechnie akceptowalny próg opłacalności z perspektywy płatnika w USA.						
	Liu 2022 [54]						
	Liu, R., Qiu, K., Wu, J., Jiang, Y., Wu, P. and Pang, J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. <i>Immunotherapy</i> . 2022. 14(11)(859-869).						
Kraj/waluta	USA/USD						
Perspektywa	Płatnika US						
Komparatory	Sunitynib (S)						
Typ modelu	Przedstawiono wyniki z dwóch modeli: modelu Markowa oraz <i>partitioned survival model</i>						
Wyniki	Strategia	Model Markowa			<i>Partitioned survival model</i>		
		Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S
	S	371 695	2,78	-	379 950	2,79	-
	N+C	691 845	3,36	555 663	687 812	3,37	531 748
Wnioski	Wyniki z obu modeli wykazały, że niwolumab+kabozantynib to strategia bardziej skuteczna (wyższe QALY w porównaniu z sunitynibem), jednak nie kosztowo-efektywna przy założeniu progu opłacalności kosztowej w wysokości 150 tys. USD.						
	Liu 2023 [53]						
	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 18:51558-7673(23)00121-0.						
Kraj/waluta	USA/USD						
Perspektywa	Płatnika US						
Komparatory	Kabozantynib (C)						
Typ modelu	Drzewo decyzyjne połączone z <i>partitioned survival model</i>						
Wyniki	Strategia	Koszty całkowite		QALY całkowite	ICER		
	N+C	654 851,32		3,17	-		
	C	312 360,47		1,98	288 443,23		
Wnioski	Terapia niwolumab+kabozantynib jest skuteczniejsza od monoterapii kabozantynibem (różnica QALY 1,19). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności zbadane w symulacjach Monte Carlo wyniosło 9,9% przy progu opłacalności 150 tys. USD.						
	Marciniak 2022 [58] (abstrakt)						
	Marciniak, A., Gultyaev, D., Orbzut, G., Mollon, P. and Wallace, J. F. Cost Effectiveness of Cabozantinib Plus Nivolumab As First-Line Treatment for Renal Cell Carcinoma. <i>Value in Health</i> . 2022. 25(7 Supplement)(S300-S301).						
Kraj/waluta	Francja/EUR						
Perspektywa	Brak danych						
Komparatory	Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) stosowane w monoterapii: kabozantynib, pazopanib, tlemsiolimus, tiwozani, sorafenib, sunitynib; bądź kombinacje leków (aksytynib+awelumab, aksytynib+pembrolizumab, ipilimumab+niwolumab (I+N), lenwatynib+pembrolizumab)						
Typ modelu	<i>Partitioned survival model</i>						
Wyniki	Strategia	LYs całkowite		QALY całkowite	Koszty całkowite		
	N+C	7,4		5,4	248 369		
	I+N	7,4		5,4	Nie podano		
	Monoterapie ogółem	5,1 – 6,2		3,8 – 4,6	54 278 – 174 112		
	Kombinacje ogółem	6,3 – 7,1		4,7 – 5,2	187 276 – 387 010		
Wnioski	Strategia niwolumab+kabozantynib miała korzystny profil opłacalności w porównaniu z innymi globalnie dostępnymi opcjami leczenia pierwszej linii przy zastosowaniu francuskich kosztów w dożywnym horyzoncie czasowym.						
	Mason 2021 [60] (abstrakt)						
	Mason, N., Kim, Y., Shah, S., Adashek, J. J., Manley, B. J., Spiess, P. E. and Chahoud, J. Cost effectiveness of immune check point inhibitors in combination with targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> . 2021. 32(Supplement 5)(S692).						
Kraj/waluta	USA/USD						
Perspektywa	Brak danych						
Komparatory	Niwolumab+ipilimumab (N+I), pembrolizumab+aksytynib (P+A), pembrolizumab+lenwatynib (P+L)						

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej				
Typ modelu	Model Markowa				
Wyniki	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs N+I	
	N+I	\$617 379	6,09	-	
	N+C	\$861 349	4,86	Terapia zdominowana	
	P+A	\$628 557	2,67	Terapia zdominowana	
	P+L	\$686 925	3,36	Terapia zdominowana	
Wnioski	Nivolumab+ipilimumab to najbardziej opłacalna strategia leczenia mRCC z WTP na poziomie 150 000 USD/QALY.				
Mason 2023 [59]					
Mason, N. T., Joshi, V. B., Adashek, J. J., Kim, Y., Shah, S. S., Schneider, A. M., Chadha, J., Jim, H. S. L., Byrne, M. M., Gilbert, S. M., Manley, B. J., Spiess, P. E. and Chahoud, J. Cost Effectiveness of Treatment Sequences in Advanced Renal Cell Carcinoma. European Urology Oncology. 2023.					
Kraj/waluta	USA/USD				
Perspektywa	Płatnika US				
Komparatory	Pacjenci z korzystnym ryzykiem wg skali IMDC:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>I linia: nivolumab+kabozantynib, II linia: lenwatynib+ewerolimus (N+C → L+E)</li> <li>I linia: pembrolizumab+aksytynib, II linia: kabozantynib (P+A → C)</li> <li>I linia: pembrolizumab+lenwatynib, II linia: kabozantynib (P+L → C)</li> </ul>				
Komparatory	Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem wg skali IMDC:				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>I linia: nivolumab+ipilimumab, II linia: kabozantynib (N+I → C)</li> <li>I linia: pembrolizumab+aksytynib, II linia: kabozantynib (P+A → C)</li> <li>I linia: nivolumab+kabozantynib, II linia: lenwatynib+ewerolimus (N+C → L+E)</li> <li>I linia: pembrolizumab+lenwatynib, II linia: kabozantynib (P+L → C)</li> </ul>				
Typ modelu	Model Markowa				
Wyniki	Subpopulacja	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER
	Korzystne ryzyko wg IMDC	N+C → L+E	1 077 991	2,21	-
		P+A → C	1 138 974	3,05	72 548
		P+L → C	1 171 909	3,33	83 615
	Pośrednie / niekorzystne ryzyko wg IMDC	N+I → C	736 174	2,82	-
		P+A → C	929 708	2,41	Strategia zdominowana
		N+C → L+E	944 475	2,00	Strategia zdominowana
P+L → C		1 027 037	2,81	Strategia zdominowana	
Wnioski	Najbardziej kosztowo-efektywnymi strategiami były: w grupie pacjentów z korzystnym ryzykiem wg IMDC – P+A → C oraz P+L → C, zaś w grupie z pośrednim/niekorzystnym ryzykiem – N+I → C.				
Tempelaar 2022 [105] (abstrakt)					
Tempelaar, S., Kroep, S., Marie, L., Juban, L., Kurt, M., Ejzykiewicz, F., May, J. R., Gaudin, A. F., Dhanji, N. and Branchoux, S. POSA150 Cost-Effectiveness Analysis of First-Line (1L) Systemic Treatments in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) in France. Value in health. 2022. Vol.25(1):S63-p.					
Kraj/waluta	Francja/EUR				
Perspektywa	Wspólna płatników				
Komparatory	Nivolumab+ipilimumab (N+I); pembrolizumab+aksytynib (P+A); pazopanib (P), sunitynib (S)				
Typ modelu	Partitioned survival model				
Wyniki	Strategia	ICER vs P			
	P	-			
	N+I	219 344			
	P+A	Rozszerzona dominacja (przez N+I)			
	N+C	Rozszerzona dominacja (przez N+I)			
	S	Rozszerzona dominacja (przez P)			
Wnioski	W horyzoncie czasowym 15 lat terapia nivolumab+ipilimumab przynosi największe korzyści w zakresie zyskanych lat życia oraz QALY spośród wszystkich rozpatrywanych interwencji, a także skutkuje niższymi kosztami w porównaniu ze schematami pembrolizumab+aksytynib i nivolumab+kabozantynib.				
Wang 2022 [110]					
Wang, H., Wang, Y., Li, L., Zhou, H., Lili, S., Li, L., Yike, S. and Aixia, M. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. Frontiers in Public Health. 2022. 10(954264).					
Kraj/waluta	Chiny/USD				
Perspektywa	System opieki zdrowotnej				

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej					
Komparatory	Sunitynib (S)					
Typ modelu	Partitioned survival model					
Wyniki	Koszt inkrementalny N+C vs S: \$252 943 Efekt inkrementalny N+C vs S: 0,86 QALYs ICER N+C vs S: \$292 945/QALY					
Wnioski	Niwolumab w połączeniu z kabozantynibem może wydłużyć życie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i poprawić ich jakość życia, ale wiąże się to ze wzrostem kosztów leczenia. Jest mało prawdopodobne, aby strategia N+C została uznana za opłacalną w leczeniu zaawansowanego RCC z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.					
Yoo 2023 [117]						
Yoo, M., Nelson, R. E., Cutshall, Z., Dougherty, M. and Kohli, M. Cost-Effectiveness Analysis of Six Immunotherapy-Based Regimens and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Payer Perspective. JCO Oncology Practice. 2023. 19(3)(E449-E456).						
Kraj/waluta	USA/USD					
Perspektywa	Płatnik publiczny: 1) Department of Veterans Affairs (VA) 2) Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)					
Komparatory	Atezolizumab+bewacyzumab (A+B), awelumab+ aksytynib (A+A), pembrolizumab+aksytynib (P+A), niwolumab+ipilimumab (N+I), lenwatynib+pembrolizumab (L+P), sunitynib (S)					
Typ modelu	Partitioned survival model					
Wyniki	Perspektywa VA					
	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S		
	S	\$576 365	2,63	-		
	N+I	\$949 649	3,67	\$359 441		
	A+B	\$838 948	2,95	Rozszerzona dominacja (przez kombinację N+I i S)		
	A+A	\$888 251	2,59	Terapia zdominowana		
	N+C	\$1 011 841	3,16	Rozszerzona dominacja (przez N+I)		
	L+P	\$1 198 148	3,57	Rozszerzona dominacja (przez N+I)		
	P+A	\$1 242 644	3,21	Rozszerzona dominacja (przez N+I)		
	Perspektywa CMS					
	Strategia	Koszty całkowite	QALY całkowite	ICER vs S		
	S	\$726 068	2,63	-		
	N+I	\$1 177 359	3,67	\$434 553		
	A+B	\$979 051	2,95	Rozszerzona dominacja (przez kombinację N+I i S)		
A+A	\$1 157 014	2,59	Terapia zdominowana			
N+C	\$1 224 747	3,16	Rozszerzona dominacja (przez N+I)			
L+P	\$1 473 092	3,57	Rozszerzona dominacja (przez N+I)			
P+A	\$1 502 129	3,21	Rozszerzona dominacja (przez N+I)			
Wnioski	Terapia niwolumab+ipilimumab uzyskała najwięcej QALY z siedmiu rozważanych interwencji. Jednak pomimo tego, że była to najskuteczniejsza strategia pierwszej linii RCC, koszty leków, ich podania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych były na tyle wysokie, że najbardziej efektywną strategią leczenia dla WTP wynoszącego 150 000 USD/QALY był sunitynib.					
Yoshida 2022 [118] (abstrakt)						
Yoshida, L., Serafini, P., Picoli, R., Castelano, N. and Senra, F. EE130 Cost-Utility of Cabonivo vs Sunitinib, Pazopanib and Ipinivo for First Line Advanced Renal-Cell Carcinoma in the Private Healthcare System in Brazil. Value in Health. 2022. 25(12 Supplement)(S78).						
Kraj/waluta	Brazylia/BRL					
Perspektywa	Brak danych					
Komparatory	Populacja ITT: sunitynib (S), pazopanib (P); populacja pośredniego lub wysokiego ryzyka: niwolumab+ipilimumab (N+I)					
Typ modelu	Partitioned survival model					
Wyniki	Populacja	Strategia	Koszty w stanie bez progresji	Koszty w stanie progresji choroby	QALY całkowite	ICER
	ITT	N+C	1,73 mln	966 tys.	4,43	-
		S	199 tys.	2,05 mln	3,20	365 591
		P	146 tys.	1,99 mln	3,04	402 944
	Pośredniego lub wysokiego ryzyka	N+C	1,73 mln	966 tys.	4,87	-
		N+I	1,22 mln	1,53 mln	4,61	347 698
Wnioski	W porównaniu z sunitynibem i pazopanibem, jak również niwolumabem+ipilimumabem, terapia niwolumab+kabozantynib wiązała się z większymi korzyściami klinicznymi. W porównaniu N+C vs N+I, N+C					

Parametr	Charakterystyka analizy ekonomicznej
	charakteryzowały się niższym kosztem w 28% przeprowadzonych symulacji.

### 3.2. Wyszukiwanie użyteczności

W związku z pracami nad globalnym modelem ekonomicznym zidentyfikowano przegląd systematyczny użyteczności udostępniony przez Wnioskodawcę [93], z datą ostatniego wyszukiwania 06.06.2020. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia w zakresie obejmującym wyszukiwanie użyteczności, strategię wyszukiwania w bazach Embase i Medline, a także opisano publikacje włączone do przeglądu. Pozostałe informacje znajdują się w dokumencie źródłowym [93]. Dodatkowo przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach Medline (zakres dat: 06.2020 – 06.2023) – strategię wyszukiwania zaprezentowano w podrozdziale 3.2.1.

#### 3.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Tabela 55. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Zaawansowany lub przerzutowy RCC z 1 linią leczenia systemowego / wcześniej nieleczonej terapią systemową Zaawansowany lub przerzutowy RCC z 2 linią leczenia systemowego – <u>tylko dla użyteczności dla zdarzeń niepożądanych</u> Badania na ludziach Dorośli ( $\geq 18$ rok życia)	Wcześniej leczony RCC (z wyłączeniem wyszukiwania dla zdarzeń niepożądanych) Badania na zwierzętach Dzieci (<18 roku życia)
Interwencja	Wszystkie interwencje Badania nieinterwencyjne	Brak
Komparator	Wszystkie interwencje Badania nieinterwencyjne	Brak
Wyniki	Użyteczności oraz <i>disutilities</i> (EQ-5D, SF-36, HUI, EORTC QLQ-C30/8D/10D, FACT-G, FACIT system [FKSI-15, FKSI-19, FKSI-DRS], inne kwestionariusze specyficzne dla RCC, miary bezpośrednie [RS, TTO, SG]) dla: stanów zdrowotnych, zdarzeń niepożądanych, końca życia oraz innych zmiennych (ramię leczenia, status leczenia, czas do zgonu). Aby włączyć wyniki populacja z badania powinna obejmować co najmniej 75% pacjentów spełniających kryteria włączenia lub prezentować wyniki dla populacji docelowej jako oddzielnej podgrupy.	Dane o jakości życia, które nie zostały konwertowane / zmappowane na użyteczności
Typ badania	Badania kliniczne, badania obserwacyjne, analizy efektywności kosztów, oceny analiz HTA	Metaanalizy, przeglądy literatury, edytoriale, listy do edytora, <i>case study</i>
Lokalizacja	Wszystkie kraje	Brak
Język	Wszystkie języki	Brak

Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznej *Embase*, *Medline*, *EconLit* (prze wyszukiwarkę *ProQuest*) oraz bazy *NHS EED* i *HTA* (przez *CRD*). Daty wykonania przeglądu w poszczególnych bazach danych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 56. Daty wykonania przeglądu w bazach danych

Baza danych	Pierwsze wyszukiwanie	Drugie wyszukiwanie	Trzecie wyszukiwanie
Embase& Medline via ProQuest	20.04.2017	28.01.2020	06.06.2020
Cochrane Library/ Centre for Reviews and Dissemination (CRD):			
• Health Technology Assessments Database (HTA)	20.04.2017	28.01.2020	06.06.2020
• NHS Economic Evaluations Database (EED)			



Baza danych	Pierwsze wyszukiwanie	Drugie wyszukiwanie	Trzecie wyszukiwanie
Konferencje "kliniczne":			
<ul style="list-style-type: none"> <li>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</li> <li>European Society for Medical Oncology (ESMO)</li> <li>European Conference for Clinical Oncology (ECCO)</li> </ul>	20.04.2017	28.01.2020	06.06.2020
Konferencje HTA:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)</li> </ul>	20.04.2017	28.01.2020	06.06.2020
Agencje HTA:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</li> <li>Haute Autorité de Santé (HAS)</li> <li>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</li> <li>Scottish Medicines Consortium (SMC)</li> <li>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</li> <li>Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)</li> </ul>	20.04.2017 26.05.2017 (NICE) (HAS)	28.01.2020	06.06.2020
Dodatkowa aktualizacja wyszukiwania			
Embase& Medline via Ovid		06.2023	

### 3.2.1. Strategia wyszukiwania użyteczności (aktualizacja pierwotnego wyszukiwania)

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności wraz z wynikami otrzymanymi podczas aktualizacji pierwotnego wyszukiwania (zakres dat: 06.2020 – 06.2023). Wyniki pierwotnego wyszukiwania znajdują się w dokumencie źródłowym [93].

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	EMB.EXACT("Carcinoma, Renal Cell") OR TI,AB("renal cell carcinoma" OR "clear cell" OR "non clear cell")	113 094*
2.	MESH.EXACT("Carcinoma, Renal Cell") OR TI,AB("renal cell carcinoma" OR "clear cell" OR "non clear cell")	120 999*
3.	TI,AB(RCC)	40 825*
4.	TI,AB(MRCC)	6 323*
5.	TI,AB(M-RCC)	33°
6.	TI,AB("Hypernephroma")	2 210°
7.	TI,AB("Hypernephroid carcinoma")	157°
8.	EMB.EXACT("Kidney carcinoma")	61 931*
9.	TI,AB(cancer OR malignancy OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma)	7 436 125*
10.	TI,AB(renal OR kidney)	2 127 304*
11.	#9 AND #10	338 001*
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11	377 989*



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	EMB.EXACT(EXPLODE("neoplasm metastasis") OR EMB.EXACT(EXPLODE("metastasis"))	706 552*
14.	TI,AB("first line" OR "first-line" OR "treatment naïve" OR "no prior treatment" OR "previously untreated" OR "no prior systemic therapy" OR "not received prior cytokine therapy")	272 906*
15.	TI,AB(metastatic OR metastasize OR metastasis OR metastases OR advanced OR "stage iii" OR "stage 3" OR "stage 4" OR "stage iv" OR recurrent OR "non resectable" OR inoperable OR "non operable" OR unresectable)	2 911 307*
16.	#13 OR #14 OR #15	3 253 357*
17.	#12 AND #16	123 076*
18.	EMB.EXACT("socioeconomics")	148 981*
19.	EMB.EXACT("quality of life")	496 561*
20.	EMB.EXACT("quality adjusted life year")	27 883*
21.	EMB.EXACT("health status indicator")	3 008°
22.	MESH.EXACT("Quality of Life")	194 087*
23.	MESH.EXACT("Value of Life")	5 705*
24.	MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years")	12 240*
25.	MESH.EXACT("Health Status Indicators")	23 387*
26.	TI,AB,IF("quality of life")	703 717*
27.	TI,AB,IF("qol")	111 858*
28.	TI,AB,IF(quality NEAR/3 life)	783 401*
29.	TI,AB,IF("value of life")	525°
30.	TI,AB,IF("quality adjusted life")	32 838*
31.	TI,AB,IF(qaly? OR qald? OR qale? OR qtime?)	19 096*
32.	TI,AB,IF("disability adjusted life")	7 501*
33.	TI,AB,IF(daly?)	2 844°
34.	TI,AB,IF(sf36 OR "sf 36" OR "short form 36" OR "shortform 36" OR "sf thirtysix" OR "sf thirty six" OR "shortform thirtysix" OR "shortform thirty six" OR "short form thirty six" OR "short form thirtysix" OR "short form thirty six")	67 392*
35.	TI,AB,IF(sf6 OR "sf 6" OR "short form 6" OR "shortform 6" OR "sf six" OR sfsix OR "short-form six" OR "short form six")	2 716°
36.	TI,AB,IF(sf6d OR "sf 6d" OR "short form 6d")	1 566°
37.	TI,AB,IF(sf12 OR "sf 12" OR "short form 12" OR "shortform 12" OR "sf twelve" OR sftwelve OR "shortform twelve" OR "short form twelve")	15 306*
38.	TI,AB,IF(sf16 OR "sf 16" OR "short form 16" OR "shortform 16" OR "sf sixteen" OR sfsixteen OR "shortform sixteen" OR "short form sixteen")	60°
39.	TI,AB,IF(sf20 OR "sf 20" OR "short form 20" OR "shortform 20" OR "sf twenty" OR sftwenty OR "shortform twenty" OR "short form twenty")	567°
40.	TI,AB,IF(euroqol OR "euro qol" OR eq5d OR "eq 5d")	31 705*
41.	TI,AB,IF("euro quol" OR "euro qual" OR euroqual)	60°

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
42.	Tl,AB,IF(hqI OR hqol OR "h qol" OR hrqol OR "hr qol" OR hrql)	54 978*
43.	Tl,AB,IF(hye OR hyes)	154°
44.	Tl,AB,IF(health? year? equivalent?)	427°
45.	Tl,AB,IF((health utility?) OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3)	5 612*
46.	Tl,AB,IF(disutility OR disutilities)	947°
47.	Tl,AB,IF("disease specific index")	22°
48.	Tl,AB,IF("symptom index") OR Tl,AB,IF("symptoms index")	6 711*
49.	Tl,AB,IF("symptom inventory")	7 976*
50.	Tl,AB,IF("quality of well being" OR "quality of wellbeing" OR "qwb")	481°
51.	Tl,AB,IF("willingness to pay")	14 593*
52.	Tl,AB,IF("standard gamble")	1 156°
53.	Tl,AB,IF("time trade off" OR "time tradeoff" OR "tto")	2 911°
54.	Tl,AB,IF(health NEAR/5 state)	531 851*
55.	Tl,AB,IF(illness NEAR/5 state)	12 388*
56.	Tl,AB,IF(disease NEAR/5 state)	216 066*
57.	Tl,AB,IF(index NEAR/2 well being) OR Tl,AB,IF(index NEAR/2 wellbeing)	2 710°
58.	Tl,AB,IF(quality NEAR/2 well being) OR Tl,AB,IF(quality NEAR/2 wellbeing)	7 376*
59.	Tl,AB,IF(health NEAR/3 "utility index") OR Tl,AB,IF(health NEAR/3 "utilities index")	1 315°
60.	Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 health index)	33°
61.	Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 theor*)	67°
62.	Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 health state)	32°
63.	Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 utility) OR Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 utilities)	175°
64.	Tl,AB,IF(multiattribute NEAR/3 analys*s)	66°
65.	Tl,AB,IF(utilit* NEAR/3 (valu* OR measure* OR health OR life OR estimate* OR elicit* OR disease))	39 968*
66.	Tl,AB,IF(15D OR "15 dimension")	2 697°
67.	Tl,AB,IF(12D OR "12 dimension")	1 398°
68.	Tl,AB,IF(rating scal*)	342 460*
69.	Tl,AB,IF(linear scal*)	93 179*
70.	Tl,AB,IF(linear analog*)	25 358*
71.	Tl,AB,IF(visual analog*)	175 767*
72.	Tl,AB(Assessment of Quality of life at the End of Life OR AQEL)	8 077*
73.	Tl,AB(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System or FACIT)	2 222°

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
74.	Tl,AB(Functional Living Index Emesis or FLIE)	269°
75.	Tl,AB(Functional Living Index Cancer or FLIC)	1 803°
76.	Tl,AB(Palliative Care Assessment or PACA)	15 586*
77.	Tl,AB(Palliative Care Outcome Scale or POS)	17 950*
78.	Tl,AB(Quality of Life Cancer Scale or QOL-CA)	21 241*
79.	Tl,AB(Quality of Life Questionnaire Core 30 Items)	306°
80.	Tl,AB(Functional Assessment of Cancer Therapy or FACT-G)	10 364*
81.	Tl,AB(Fact Kidney Symptom Index or FKSI)	124°
82.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81	2 459 773*
83.	#17 AND #82	5 264*

Data wyszukiwania: 06.06.2029 r.

\* Duplikaty zostały usunięte z wyszukiwania w Embase/Medline, ale są uwzględniane w liczbie wyników

° Duplikaty zostały usunięte z wyszukiwania w Embase/Medline oraz nie zostały uwzględnione w liczbie wyników

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności wraz z wynikami otrzymanymi podczas aktualizacji pierwotnego wyszukiwania (zakres dat: 06.2020 – 06.2023).

Tabela 58. Aktualizacja wyszukiwania w bazie Medline

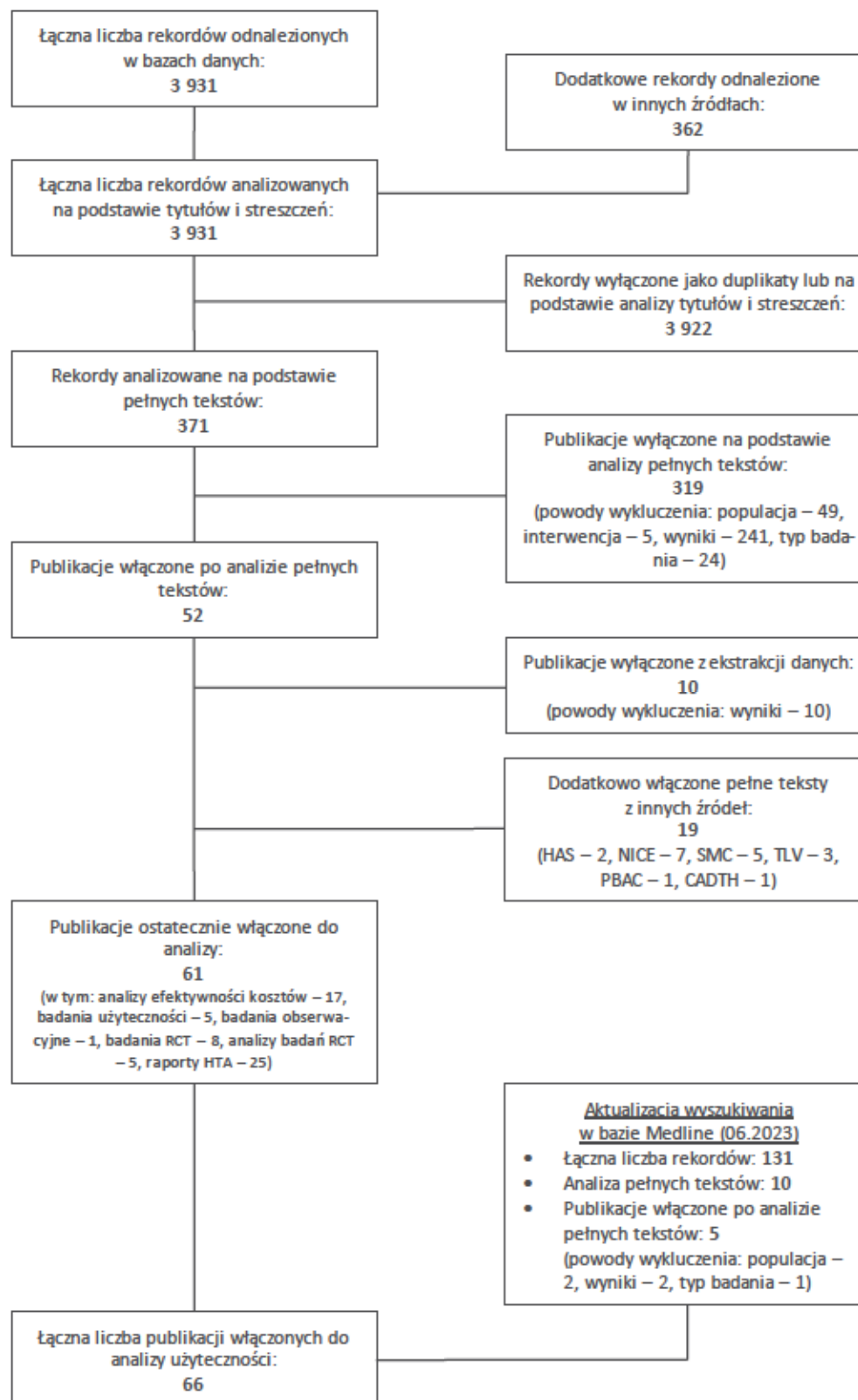
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(neoplasm or neoplasms) or neoplasms/ or carcinoma or carcinomas or cancer or cancers or tumor or tumors or tumours	5 523 263
2.	renal or kidney or kidneys	1 282 921
3.	#1 and #2	245 213
4.	Carcinoma, Renal Cell/ or "Renal cell carcinoma" or RCC or ccRCC or ("Clear cell component" and RCC)	23 605
5.	#3 or #4	251 142
6.	(utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	69 952
7.	#5 and #6	433
8.	#5 and #6 Filters: from 2020 - 2023	131

Data wyszukiwania: 16.06.2023 r.

### 3.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – użyteczności



### 3.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

W kolejnych tabelach zaprezentowano użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w podziale na:

- Stan bez progresji choroby
- Stan po progresji choroby,
- Inne stany zdrowotne.

Charakterystyka odnalezionych publikacji, a także zidentyfikowane wartości *disutilities* zostały zaprezentowane w dokumencie źródłowym [93].

Tabela 59. Ubyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego: stan bez progresji choroby (PFS)

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Interwencja	Instrum ent	Uyteczność	Metoda pomiaru	Źródło danych
B. Wu [113]	2018	Progression-free disease	brak danych	brak danych	0.78	brak danych	McCrea 2018 [61] Hoyle 2010 [41] Amdahl 2016 [4] de Groot 2018 [31]
J. Chen [24]	2019	Progression-free disease	Pembroli zumab +Aksytynib lub Suni- tynib	brak danych	0.73	brak danych	Wan 2019 [109]
M. Hagiwara [40]	2016	PFS	Pazo pani b	EQ-5D	0.709 0.739	Pośrednia Pośrednia	VEG105192 VEG105192
P. Lu [56]	2020	PFS	Suni tynib	EQ-5D	0.683	Pośrednia	VEG105192
M. Hoyle [41]	2010	PFS	Awe lumab + Aksytynib Suni tynib	brak danych	0.708	Pośrednia	COMP ARZ + dane o publikowane
B. Wu [112]	2012	PFS	brak danych	brak danych	0.6	Pośrednia	Hudes 2007 [42] Thompson-Coon 2010 [106]
J. Amdahl [4]	2016	PFS bez zdarzeń niepożądanych	Suni tynib	EQ-5D	0.78	Pośrednia	Motzer 2007 [69]
S. Capri [12]	2017	PFS	Pazo pani b	EQ-5D	0.7089	Pośrednia	COMP ARZ VEG105192 [101]
		PFS bez zdarzeń niepożądanych	Suni tynib	Nie jasne	0.6832	Pośrednia	COMP ARZ VEG105192
		PFS bez zdarzeń niepożądanych	Suni tynib	Nie jasne	0.795	Pośrednia	Swinburn 2010 [103]
		PFS	Pazo pani b	Nie jasne	+0.0303	Pośrednia	Swinburn et al. (2010) <sup>53</sup>
		PFS	Suni tynib	EQ-5D	0.7089	Pośrednia	COMP ARZ



Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Intencja	Instrum nt	Uyteczność	Metoda pomiaru	Źródło danych
M. Hagiwara [39]	2016	PFS	Sunitynib	EQ-5D	0.6832	Pośrednia	VEG105192 [Stermberg 2010 [101] RCT Sunitynib [Motzer 2014 [70]
			Pazo panib	brak danych	0.709	Pośrednia	VEG105192
			Sunitynib	brak danych	0.739	Pośrednia	COMP ARZ, badania opublikowane
S. de Groot [31]	2018	Pacjenci przed progresją	Sunitynib	EQ-5D-5L	0.683	Pośrednia	VEG105192
			brak danych	brak danych	0.708	Pośrednia	COMP ARZ, badania opublikowane
T. E. Delea [33]	2015	PFS	Pazo panib	EQ-5D-5L	0.75	Bezpośrednia	brak danych
			Sunitynib		0.7487	Pośrednia	PISCES
			Po zakończeniu leczenia pazo panibem		0.6918	Pośrednia	PISCES
			Po zakończeniu leczenia sunitynibem	EQ-5D	N/A	Pośrednia	PISCES
			Na leczeniu pazo panibem		0.8103	Pośrednia	PISCES
A. Ambavane [3]	2020	Terapia pierwszej linii / bez progresji	Na leczeniu pazo panibem		0.7487	Pośrednia	PISCES
			Na leczeniu sunitynibem		0.6325	Pośrednia	PISCES
			Kabozan ty nib		0.79	Pośrednia	
			Niwolumab		0.83	Pośrednia	CheckMate 214, Statistical Analysis
			+ipi limumab	EQ-5D	0.79	Pośrednia	2018. Data on File. [8]

Tabela 60. Uyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego : stan z progresją choroby (PD)

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Intencja	Instrum nt	Uyteczność	Metoda pomiaru	Źródło danych
A. L. Preda [95]	2018	Progresja podczas leczenia	Pazo panib	EQ-5D	0.76	brak danych	Motzer 2013 [68]

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Intencja	Instrum nt	Użyteczność	Metoda pomiaru	Źródło danych
			Sunitynib	EQ-5D	0.76	brak danych	
			Pazo panib	EQ-5D	-0.1252	brak danych	
			Sunitynib	EQ-5D	-0.1252	brak danych	
B. Wu [113]	2018	PD	brak danych	brak danych	0.66	brak danych	McCrea 2018 [61] Hoyle 2010 [41] Amdahl 2016 [4] de Groot 2018 [31]
J. Chen [24]	2019	PD	Pembrolizumab + Aksytnib lub Sunitynib	brak danych	0.66	brak danych	Wan 2019 [109]
P. Lu [56]	2020	PD	Avelumab + Aksytnib	brak danych	0.66	pośrednia	Wan 2019 [109]
			Sunitynib	brak danych	0.66	pośrednia	
M. Hoyle [41]	2010	PD	IFN-a or Temsyrolimus	EQ-5D	0.45	pośrednia	Hudes 2007 [42] Thompson-Coon 2010 [106]
			IFN-a or Temsyrolimus	EQ-5D	0.7	pośrednia	Motzer 2007 [69]
A.S. Zbrozek [123]	2010	Czas po progresji (REL)	IFN-a	EQ-5D	0.656	pośrednia	Hudes 2007 [42]
			Pooled	EQ-5D	0.587	pośrednia	NICE CTCAE 2006 [79]
B. Wu [112]	2012	PS	brak danych	brak danych	0.45	brak danych	Hoyle 2010 [41]
P. Swinburn [103]	2010	Choroba progresywna	brak danych	TTO	0.355	bezpśrednia	Swinburn 2010 [103]
			Pazo panib	niejasne	-0.1580	pośrednia	COMP ARZ trial
J. Amdahl [4]	2016	Post-progression vs. pre-progression survival	Sunitynib	niejasne	-0.1323	pośrednia	VEG105192 trial [Sternberg 2010 [101]
			Pazo panib	EQ-5D	-0.158	pośrednia	COMP ARZ
S. Capri [12]	2017	Post-progression vs. pre-progression survival	Sunitynib	EQ-5D	-0.1323	pośrednia	VEG105192 [Sternberg 2010 [101] Sunitynib RCT (Motzer 2014 [70])
S. de Groot [31]	2018	Po progresji	brak danych	EQ-5D	0.66	bezpśrednia	Brak danych

Tabela 61. Ubyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego: Inne stany zdrowotne

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Interwencja	Instrument	Ubyteczność	Metoda pomiaru	Źródło danych
X. Wan [109]	2019	brak danych	Sunitynib	EQ-5D	0.73	brak danych	Remak et al. (2008 [97])
		Baseline	Niwolumab +ipilimumab		0.79	brak danych	
			Sunitynib	FKSI-19 (ważone)	0.77	brak danych	Motzer 2018 [66]
		104 tygodnie	Niwolumab +ipilimumab	QALY	0.84	brak danych	
			Sunitynib		0.68	brak danych	
D. Cella [17]	2019	Baseline (umiarkowane lub wysokie ryzyko)	Niwolumab +ipilimumab	EQ-5D	0.77	Pośrednia	Checkmate 214
			Sunitynib	EQ-5D	0.78	Pośrednia	
A.S. Pickard [94]	2016	brak danych	brak danych	EQ-5D	0.78	Pośrednia	Badanie wielosrodkowe (USA)
M. F. Botteman [7]	2011	brak danych	IFN-a	EQ-5D	0.76	Pośrednia	Cella 2008 [18]
			Sunitynib	EQ-5D	0.76	Pośrednia	
R. Mallick [57]	2008	Baseline (EQ-5D)	Całość populacji	EQ-5D	0.60 (mediana=0.69)	Pośrednia	Mallick 2008 [57]
A. Bushmakın [9]	2012	Dzień 1 (po 2 tygodniach bez leczenia)	Sunitynib	EQ-5D	0.76	Pośrednia	Cella 2010 [16]
		Dzień 28 (po 4 tygodniach na leczeniu)	Sunitynib	EQ-5D	0.73	Pośrednia	
		Po zakończeniu terapii drugiej linii	brak danych	EQ-5D	0.5509	Pośrednia	brak danych
E. Remak [97]	2008	Podczas „odpoczynku” (brak progresji)	brak danych	EQ-5D	0.75987	Pośrednia	brak danych
		Podczas terapii drugiej linii	brak danych	EQ-5D	0.6309	Pośrednia	brak danych
		Podczas leczenia	brak danych	EQ-5D	0.72125	Pośrednia	Motzer 2006 [65]
		IFN-a	IFN-a	EQ-5D	0.7153	Pośrednia	
S. de Groot [32]	2014	brak danych	brak danych	EQ-5D	0.73 (czas diagnozy)	Pośrednia	PERCEPTION rejestr
		Dwa do sześciu miesięcy od diagnozy	brak danych	EQ-5D	0.75	Pośrednia	
D. Cella [18]	2008	Baseline&post-baseline	IFN-a	EQ-5D	0.76	Pośrednia	Cella 2010 [16]
			Sunitynib	EQ-5D	0.76	Pośrednia	

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Interwencja	Instrument	Użyte czność	Metoda pomiaru	Źródło danych
S. Yang [115]	2009	17 tygodni (między cyklami 3 i 4)	IFN-a	EQ-5D	0.725	Pośrednia	Parasuraman 2007 [91]
		17 tygodni (między cyklami 3 i 4)	Sunitynib	EQ-5D	0.762	Pośrednia	
A.S. Zbrozek [123]	2010	brak danych	Wszyscy pacjenci (Tem-syrolimus lub IFN-alfa)	EQ-5D	0.62	Pośrednia	Hude s 2007 [42] NICE CTCAE 2006 [79]
			IFN-a	EQ-5D	0.492	Pośrednia	
			Tem-syrolimus	EQ-5D	0.59	Pośrednia	
			Pooled	EQ-5D	0.585	Pośrednia	
P. Swinburn [103]	2010	Choroba stabilna bez zdarzeń niepożądanych	IFN-a + tem-syrolimus	EQ-5D	0.689	Pośrednia	Swinburn 2010 [103]
			Pooled	EQ-5D	0.689	Pośrednia	
			Tem-syrolimus	EQ-5D	0.689	Pośrednia	
P.J. Goebell [37]	2014	Pacjenci ze zmęczeniu	brak danych	TTO	0.795	Bezpośrednia	Goebell 2014 [37]
			Pacjenci bez zmęczenia	EQ-5D	0.89	Pośrednia	
J. Lai [49]	2016	brak danych	Pazopanib, Sunitynib	EQ-5D	0.77	Pośrednia	PISCES
			IFN-a	EQ-5D	0.74	Pośrednia	
D. Castellano [13]	2009	brak danych	Sunitynib	EQ-5D	0.72	Pośrednia	Castellano 2009 [13]
			Pierwsze 6 cykli	EQ-5D	0.674	Pośrednia	
			Pierwsze 6 cykli	EQ-5D	0.723	Pośrednia	
S. Yang [116]	2010	brak danych	Rokowanie umiarkowane vs złe	EQ-5D	+ 0.147	Pośrednia	Hude s 2007 [42] NICE 2007 [87]
			Tem-syrolimus	EQ-5D	0.62	Pośrednia	
			Tem-syrolimus (RMME)	EQ-5D	0.601	Pośrednia	
			IFN-alfa (RMME)	EQ-5D	-0.099	Pośrednia	
		12 tygodni	brak danych	EQ-5D	+ 0.102	Pośrednia	Hude s 2007 [42]

Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Interwencja	Instrument	Użyte czność	Metoda pomiaru	Źródło danych
E. Calvo Aller [11]	2011	Pierwsza linia	Sorafenib	EQ-5D	0.73	brak danych	Motzer2007 [69] Motzer 2009 [67] Figlin 2008 [34] Négrier2008 [86]
		Zakończenie 1 linii leczenia	brak danych	EQ-5D	0.63	brak danych	Założenie
		brak danych	BEV/ IFN	EQ-5D	0.73	brak danych	
		brak danych	IFN-a	EQ-5D	0.73	brak danych	
		brak danych	SFN	EQ-5D	0.731	brak danych	Motzer2007 [69] Motzer 2009 [67]
		brak danych	Sunitynib podczas okresu bez leczenia	EQ-5D	0.758	brak danych	Figlin 2008 [34] Négrier2008 [86]
P. Kellokumpu-Lehtinen [45]	2013	brak danych	Sunitynib	EQ-5D	0.718	brak danych	
		brak danych	Sunitynib	Inny	0.854	Pośrednia	Kellokumpu-Lehtinen 2013 [45]
		28 dni terapii sunitynibem	Sunitynib	Inny	0.814	Pośrednia	
		BSC	brak danych	EQ-5D	0.5509	Pośrednia	Pfizer protocol 014 (2007) <sup>102</sup> Pfizer protocol 1034 CSR (2006) <sup>111</sup>
I. Chabot [19]	2010	brak danych	Terapia 1 linii – IFN-a	EQ-5D	0.7153	Pośrednia	
		brak danych	Terapia 1 linii – sunitynib bez terapii	EQ-5D	0.75987	Pośrednia	
		brak danych	Terapia 1 linii – sunitynib na terapii	EQ-5D	0.72125	Pośrednia	Pfizer protocol 1034 CSR (2006) [92]
S. de Groot [31]	2018	Terapia 1 linii	brak danych	EQ-5D-5L	0.76	Bezpośrednia	
		Brak terapii systemowej	brak danych	EQ-5D-5L	0.76	Bezpośrednia	brak danych
		Wszyscy pacjenci	brak danych	EQ-5D-5L	0.74	Bezpośrednia	
A. Benedict [5]	2011	brak danych	BEV/ IFN	EQ-5D	0.73	Pośrednia	
			IFN-a	EQ-5D	0.73	Pośrednia	
			SFN	EQ-5D	0.731	Pośrednia	Motzer2007 [69]
			Sunitynib podczas przebiegu w terapii	EQ-5D	0.758	Pośrednia	
D. Cella [15]	2008	Różnica pomiędzy interwencjami	Sunitynib podczas terapii	EQ-5D	0.718	Pośrednia	
			Sunitynib lub interferon	EQ-5D	SU vs IFN EU: 0.01	Pośrednia	Motzer2007 [69]



Autor	Rok	Nazwa stanu zdrowotnego	Interwencja	Instrument	Użyte czność	Metoda pomiaru	Źródło danych
		cjami	alfa		SU vs IFN US; 0.02	Pośrednia	
		Obserwacja post-baseline (populacja całkowita, do 30 cykli leczenia)			0.69	Pośrednia	
		Obserwacja post-baseline (populacja USA, do 30 cykli leczenia)	IFN-a	EQ-5D	0.71	Pośrednia	
		Obserwacja post-baseline (populacja EU, do 30 cykli leczenia)			0.75	Pośrednia	
D. Cella [16]	2010	Obserwacja post-baseline (populacja USA, do 30 cykli leczenia)			0.72	Pośrednia	Motzer 2009 [67] Cella 2008 [18]
		Obserwacja post-baseline (populacja całkowita, do 30 cykli leczenia)	Sunitynib	EQ-5D	0.75	Pośrednia	
		Obserwacja post-baseline (populacja EU, do 30 cykli leczenia)			0.77	Pośrednia	
A. Ambavane [3]	2020	Terapia drugiej linii Po zakończeniu terapii drugiej linii	Wszystkie rozpatrywane interwencje	EQ-5D	0.69	Pośrednia	W oparciu o wyniki badania AXIS
				EQ-5D	0.61	Pośrednia	



Tabela 62. Ubyteczności zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego

Publikacja	Kraj	Interwencja	Komparator	Typ badania	Instrument	Ubyteczności	Źródło
Be nsimon 2020 [6]	USA	pembrolizumab+aktytynib	sunitynib pazo panib awel umab+aktytynib kabo zantynib niwo lumab+ipilimumab	CEA	EQ-5D-3L	Ubyteczności, dni do zgonu: 0 - 29 dni: 0.462 30 - 89 dni: 0.594 90 - 179 dni: 0.750 180 - 359 dni: 0.769 ≥360 dni: 0.824 Zdarzenia niepożądane stopnia 3+:- 0.057	KEYNOTE-426 (data cutoff date: 24Aug2018)
Çakar 2023 [10]	Szwajcaria	niwolumab+ipilimumab	sunitynib pazo panib	CEA	EQ-5D-3L	PF niwo lumab+ipilimumab: 0.824 PF sunitynib, pazo panib: 0.769 PD: 0.772	CheckMate 214
Cella 2022 [14]	międzynarodowe	niwolumab+kabozantynib	sunitynib	analiza wyników badania RCT	EQ-5D-3L	Wyjściowa ubyteczność EQ-5D-3L: 0,856 Ogólna różnica w średniej zmianie wyniku od wartości początkowej do tygodnia 115 niwo lumab+kabozantynib vs sunitynib: 0,04 [0,01–0,07]	CheckMate 9ER
Kim 2021 [47]	Korea	kabozantynib	niwo lumab	CEA	EQ-5D-5L	Spadek użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (2L): 0,043 Średnia zmiana EQ-5D-3L (SE) po 46 tygodniach:	METEOR
Motzer 2022 [62]	międzynarodowe	lenwatynib+pembrolizumab	sunitynib lenwatynib+ewerolimus	analiza wyników badania RCT	EQ-5D-3L	• lenwatynib+pembrolizumab: +0,04 (0,011) • sunitynib: -0,06 (0,009) • lenwatynib+ewerolimus: -0,06 (0,010)	CLEAR

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących).....	10
Tabela 2. Elementy uwzględnione w wyborze komparatorów .....	13
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu .....	19
Tabela 4. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych PFS .....	23
Tabela 5. Hazardy względne dla PFS interwencji i komparatorów w porównaniu z sunitynibem .....	23
Tabela 6. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych OS .....	24
Tabela 7. Hazardy względne dla OS interwencji i komparatorów w porównaniu z sunitynibem .....	25
Tabela 8. Ocena dopasowania parametrycznych krzywych TTD .....	26
Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab .....	28
Tabela 10. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających niwolumab z uwzględnieniem RSS .....	29
Tabela 11. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem .....	29
Tabela 12. Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem .....	30
Tabela 13. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających kabozantynib .....	30
Tabela 14. Koszty jednostkowe kabozantynibu .....	31
Tabela 15. Dawkowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem .....	31
Tabela 16. Dawkowanie kabozantynibu w monoterapii .....	31
Tabela 17. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających ipilimumab .....	31
Tabela 18. Ceny hurtowe brutto dla produktów zawierających ipilimumab z uwzględnieniem RSS .....	32
Tabela 19. Dawkowanie ipilimumabu .....	32
Tabela 20. Koszty jednostkowe aksytynibu .....	32
Tabela 21. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych po progresji choroby .....	33
Tabela 22. Odsetek pacjentów leczonych w drugiej linii (w stosunku do leczonych w pierwszej linii) .....	33
Tabela 23. Odsetek pacjentów leczonych w trzeciej linii (w stosunku do leczonych w drugiej linii) .....	33
Tabela 24. Ścieżki leczenia po progresji choroby .....	34
Tabela 25. Udziały substancji czynnych stosowanych po progresji choroby (z korektą obejmującą odsetek pacjentów leczonych w trzeciej linii) .....	34
Tabela 26. Średnia względna intensywność dawki .....	35
Tabela 27. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym .....	35
Tabela 28. Koszty jednostkowe podania leków w programie lekowym .....	37
Tabela 29. Koszt leczenia przeciwbólowego po progresji choroby .....	38
Tabela 30. Koszt porady kontrolnej po progresji choroby .....	38
Tabela 31. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych .....	38
Tabela 32. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych .....	39
Tabela 33. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych .....	42
Tabela 34. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości .....	44
Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości .....	48
Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego pacjenta) .....	54

Tabela 37. Wartości OS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia .....	54
Tabela 38. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	55
Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant z RSS, analiza podstawowa .....	56
Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs kabozantynib; wariant bez RSS, analiza podstawowa .....	56
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant bez uwzględnienia RSS.....	60
Tabela 43. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant z RSS.....	63
Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs kabozantynib, wariant bez RSS.....	65
Tabela 45. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant z RSS, analiza podstawowa .....	67
Tabela 46. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie niwolumab+cabozantynib vs niwolumab+ipilimumab; wariant bez RSS, analiza podstawowa .....	68
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant z RSS.....	75
Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, porównanie niwolumab+kabozantynib vs niwolumab+ipilimumab, wariant bez RSS.....	77
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed.....	85
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid.....	85
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid .....	85
Tabela 54. Analizy ekonomiczne terapii skojarzonej niwolumab+kabozantynib włączone do przeglądu.....	87
Tabela 55. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu użyteczności .....	93
Tabela 56. Daty wykonania przeglądu w bazach danych .....	93
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase .....	94
Tabela 58. Aktualizacja wyszukiwania w bazie Medline.....	97
Tabela 59. Użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego: stan bez progresji choroby (PFS).....	100
Tabela 60. Użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego: stan z progresją choroby (PD).....	101
Tabela 61. Użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego: Inne stany zdrowotne .....	103
Tabela 62. Użyteczności zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego .....	107

## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Struktura modelu ekonomicznego .....	17
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS.....	64
Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS.....	64
Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant z RSS .....	65
Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS .....	66
Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS.....	66
Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS.....	67
Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant z RSS.....	76
Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant z RSS.....	76
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant z RSS.....	77
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: scatter plot, wariant bez RSS .....	78
Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: incremental scatter plot, wariant bez RSS.....	78
Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywa akceptowalności, wariant bez RSS.....	79



## 6. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa sierpień 2016.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Obsługi Rady Przejrzystości. Karboplatyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych kodami ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku. Raport Nr AOTM\_RK\_434\_7/2014.
3. Ambavane, A. et al. Clinical and economic outcomes of treatment sequences for intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy* 12, 37-51, doi:10.2217/imt-2019-0199 (2020).
4. Amdahl, J., Diaz, J., Park, J., Nakhaipour, H. R. & Delea, T. E. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol* 23, e340-354, doi:10.3747/co.23.2244 (2016).
5. Benedict, A. et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 108, 665-672, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x (2011).
6. Bensimon AG et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2020 Sep;36(9):1507-1517.
7. Botteman, M. F. et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 12, 575-588, doi:10.1007/s10198-010-0272-0 (2011).
8. Bristol-Myers Squibb-Evidera. CheckMate 214. Statistical Analysis 2018. Data on File. (2018).
9. Bushmakina, A. et al. Sunitinib (SU) Dosing Schedule and Data Collection Timepoints: Impact on Quality of Life (QOL) Outcomes in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Annals of Oncology* 23, ix269, doi:10.1016/S0923-7534(20)33384-6 (2012).
10. Çakar E et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab for the First-Line Treatment of Intermediate/Poor-Risk Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Switzerland. *Pharmacoecoon Open.* 2023 Feb 9.
11. Calvo Aller, E. et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol* 13, 869-877, doi:10.1007/s12094-011-0748-0 (2011).
12. Capri, S., Porta, C. & Delea, T. E. 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. *Clin Ther* 39, 567-580.e562, doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.017 (2017).
13. Castellano, D. et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol* 20, 1803-1812, doi:10.1093/annonc/mdp067 (2009).
14. Cella D et al. 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.
15. Cella, D. B., A. G.; Cappelleri, J. C.; Charbonneau, C.; Li, J. Z.; Kim, S. T.; Motzer, R. J.,. Health-related quality of life (HRQOL) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients receiving sunitinib (SU) or interferon (IFN)- $\alpha$  in a randomized phase III trial: Updated geographic analysis. *Annals of Oncology* 19, viii189 (2008).
16. Cella, D. et al. 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* 102, 658-664, doi:10.1038/sj.bjc.6605552 (2010).
17. Cella, D. et al. 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* 20, 297-310, doi:10.1016/s1470-2045(18)30778-2 (2019).
18. Cella, D. et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon  $\alpha$ : results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 26, 3763-3769, doi:10.1200/jco.2007.13.5145 (2008).

19. 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 in Health* 13, 837-845, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00738.x> (2010).
20. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletki.
21. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg tabletki powlekane.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, tabletki powlekane.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) data dostępu: 09.12.2019.
24. Chen, J. et al. Cost-effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib in First-line Advanced Renal Cell Carcinoma in China. *Clin Drug Investig* 39, 931-938, doi:10.1007/s40261-019-00820-6 (2019).
25. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
26. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3736. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):521.
27. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41.  
Motzer, R. J., Powles, T., Burotto, M., Escudier, B., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Su, aacute;rez, C., Hamzaj, A., Porta, C., Hocking, C. M., Kessler, E. R., Gurney, H., Tomita, Y., Bedke, J., Zhang, J., Simsek, B., Scheffold, C., Apolo, A. B. and Choueiri, T. K. 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. *The lancet*. 2022. *Oncology*. Vol.23(7):888-898p.  
Burotto, M., Powles, T., Escudier, B., Apolo, A. B., Bourlon, M. T., Shah, A. Y., Suarez, C., Porta, C., Barrios, C. H., Richardet, M., Gurney, H., Kessler, E. R., Tomita, Y., Bedke, J., George, S., Scheffold, C., Wang, P., Fedorov, V., Motzer, R. J. and 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. Vol.41(6):603p.
28. *Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib as a first-line treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma*. Bristol Myers Squibb, version 2, 07.2023. Arkusz kalkulacyjny MS Excel.
29. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2023. Praca niepublikowana.
30. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2023. Praca nieopublikowana.
31. de Groot, S. et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res* 27, 115-124, doi:10.1007/s11136-017-1704-4 (2018).
32. de, G., Redekop, W., Oosterwijk, E., Kiemeny, L. & Uyl-de Groot, C. Patient and Disease Characteristics are Important Determinants of Health-Related Quality of Life of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Results from a Population-Based Registry. *Value Health* 17, A649, doi:10.1016/j.jval.2014.08.2355 (2014).
33. Delea, T. E., Amdahl, J., Diaz, J., Nakhaipour, H. R. & Hackshaw, M. D. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 21, 46-54, 54a-b, doi:10.18553/jmcp.2015.21.1.46 (2015).
34. Figlin, R. A. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 26, 5024-5024, doi:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5024 (2008).
35. Główny Urząd Statystyczny, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>  
Główny Urząd Statystyczny, Miesięczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1982 roku.



- <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/miesieczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-od-1982-roku/>
36. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
  37. Goebell P, J. et al. A cross-sectional investigation of fatigue in advanced renal cell carcinoma treatment: results from the FAMOUS study. *Urol Oncol* 32, 362-370, doi:10.1016/j.urolonc.2013.09.009 (2014).
  38. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M. et. al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health*, vol 13, no 2 (2010), 289-297.  
Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 (1-2): 18-26.
  39. Hagiwara, M., Park, J. & Delea, T. E. Utility values among patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving first-line treatment with pazopanib (PZ) and sunitinib (SU). *Journal of Clinical Oncology* 34, e21068-e21068, doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.e21068 (2016).
  40. Hagiwara, M., Park, J., Delea, T. E. & Hanover, E.,. Utility values among patients ( pts ) with metastatic renal cell carcinoma ( mRCC ) receiving rst-line treatment with pazopanib ( PZ ) and sunitinib ( SU ). 709, 1-2 (2017).
  41. Hoyle, M. et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 13, 61-68, doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00617.x (2010).
  42. Hudes, G. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 356, 2271-2281, doi:10.1056/NEJMoa066838 (2007).
  43. Huo, S., Del Tejo, V., Du, E., Wu, A., Chen, Y. and Betts, K. Number needed to treat and cost per progression-free survivor of nivolumab plus cabozantinib vs pembrolizumab plus axitinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy.* 2022. 28(3-A Supplement)(S20)
  44. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>
  45. Kellokumpu-Lehtinen, P., Purmonen, T., Turpeenniemi-Hujanen, T., Jekunen, A., Reunamo, T., Paunu, N., Kataja, V., Sintonen, H.,. Health-related quality of life among patients with metastatic renal cell carcinoma in daily clinical practice. *European Journal of Cancer* 49, S655 (2013).
  46. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa, grudzień 2021.
  47. Kim S et al. Cost-Effectiveness and Value of Information of Cabozantinib Treatment for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Therapy in South Korea. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021 Jul;19(4):545-555.
  48. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty>.
  49. Lai, J. S., Beaumont, J. L., Diaz, J., Khan, S. & Cella, D. Validation of a short questionnaire to measure symptoms and functional limitations associated with hand-foot syndrome and mucositis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 122, 287-295, doi:10.1002/cncr.29655 (2016).
  50. Li, S., Li, J., Peng, L., Li, Y. and Wan, X. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Sunitinib as a First-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. *Frontiers in pharmacology.* 2021. 12
  51. Li, S., Li, J., Peng, L., Li, Y. and Wan, X. Cost-Effectiveness of Frontline Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma in the Era of Immunotherapies. *Frontiers in Pharmacology.* 2021. 12 (no pagination).
  52. Liao, W., Lei, W., Feng, M., Yang, Y., Wu, Q., Zhou, K., Bai, L., Wen, F. and Li, Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Renal Cell Carcinoma in the United States. *Advances in Therapy.* 2021. 38(12)(5662-5670).
  53. Liu T, Jin Y, Dong M. Cost-effectiveness of Nivolumab Plus Cabozantinib Versus Cabozantinib as First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma [published online ahead of print, 2023 May 18]. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;S1558-7673(23)00121-0. doi:10.1016/j.clgc.2023.05.009
  54. Liu, R., Qiu, K., Wu, J., Jiang, Y., Wu, P. and Pang, J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2022. 14(11)(859-869).
  55. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-690.

56. Lu, P. et al. A Cost-Effectiveness Analysis: First-Line Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *Front Pharmacol* 11, 619, doi:10.3389/fphar.2020.00619 (2020).
57. Mallick, R. Predictors of survival in patients with advanced renal cell carcinoma who received first line treatment with temsirolimus, interferon- $\alpha$  or combination temsirolimus/interferon- $\alpha$ . *Annals of Oncology* 19, viii191 (2008).
58. Marciniak, A., Gulyaev, D., Orbzut, G., Mollon, P. and Wallace, J. F. Cost Effectiveness of Cabozantinib Plus Nivolumab As First-Line Treatment for Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*. 2022. 25(7 Supplement)(S300-S301).
59. Mason, N. T., Joshi, V. B., Adashek, J. J., Kim, Y., Shah, S. S., Schneider, A. M., Chadha, J., Jim, H. S. L., Byrne, M. M., Gilbert, S. M., Manley, B. J., Spiess, P. E. and Chahoud, J. Cost Effectiveness of Treatment Sequences in Advanced Renal Cell Carcinoma. *European Urology Oncology*. 2023.
60. Mason, N., Kim, Y., Shah, S., Adashek, J. J., Manley, B. J., Spiess, P. E. and Chahoud, J. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021. 32(Supplement 5)(S692).
61. McCrea, C., Johal, S., Yang, S. & Doan, J. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol* 7, 4, doi:10.1186/s40164-018-0095-8 (2018).
62. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2022;23(6):768-780. doi:10.1016/S1470-2045(22)00212-1.
63. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
64. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.  
Albiges L, Tannir N, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079. doi:10.1136/esmoopen-2020-001079  
Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma
65. Motzer, R. J. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24, 16-24, doi:10.1200/jco.2005.02.2574 (2006).
66. Motzer, R. J. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 378, 1277-1290, doi:10.1056/NEJMoa1712126 (2018).
67. Motzer, R. J. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27, 3584-3590, doi:10.1200/jco.2008.20.1293 (2009).
68. Motzer, R. J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369, 722-731, doi:10.1056/NEJMoa1303989 (2013).
69. Motzer, R. J. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356, 115-124, doi:10.1056/NEJMoa065044 (2007).
70. Motzer, R. J., Hutson, T. E., McCann, L., Deen, K. & Choueiri, T. K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 370, 1769-1770, doi:10.1056/NEJMc1400731 (2014).
71. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
72. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Komunikat DGL, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r.
73. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Raport refundacyjny, Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r.
74. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
75. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r.

76. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji p88rzekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, październik 2023.
77. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki NFZ. Statystyka leki. Programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
78. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Kidney and Renal Pelvis Recent Trends in SEER Relative Survival Rates, 2004-2020. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/>
79. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2006 [online]. <[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)> (2006).
80. National Institute for Health and Care Excellence. TA215 - Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. February 2011; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
81. National Institute for Health and Care Excellence. TA215 - Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. February 2011; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-manufacturer-submission-submission2>
82. National Institute for Health and Care Excellence. TA316 - Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen July 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/documents/prostate-cancer-hormone-relapsed-metastatic-enzalutamide-after-docetaxel-evaluation-report4>.
83. National Institute for Health and Care Excellence. TA347 - Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. July 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-nintedanib-committee-papers4>
84. National Institute for Health and Care Excellence. TA360/TA476 - Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer. September 2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/documents/committee-papers>.
85. National Institute for Health and Care Excellence. TA581 - Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. May 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/documents/committee-papers>
86. Négrier S, F. R., Hutson TE et al., Overall survival with sunitinib versus interferonalfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma [abstract 588PD]. Program and abstracts of the 33rd European Society for Medical Oncology Congress, September 12–16, Stockholm, Sweden. (2008).
87. NICE. Study evaluating interferon and CCI-779 in advanced renal cell carcinoma. [updated 2007 Dec 19; cited 2009 July 18], <<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00065468?term%3Dcci+779&rank%3D12>> (2007).
88. Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem w I linii leczenia systemowego raka nerkowokomórkowego. Badanie ankietowe, lipiec-sierpień 2023.
89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
90. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomiu-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html>.
91. Parasuraman, S. et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon-α (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *Journal of Clinical Oncology* 25, 5049-5049, doi:10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.5049 (2007).
92. Pfizer Inc. Protocol 014; Data on file. Pfizer Inc. Lajolla Science Center, San Diego, Protocol RTKC- 0511-014, data on file. 2007.
93. Pharmerit – an OPEN Health Company. Systematic literature review of utilities in first-line renal cell carcinoma. March 31<sup>st</sup> 2021. Update July 2020 (Version 4.0).



94. Pickard, A. S., Jiang, R., Lin, H. W., Rosenbloom, S. & Cella, D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther* 38, 769-777, doi:10.1016/j.clinthera.2016.03.009 (2016).
95. Preda L, A. & Galieta Mincă, D. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment for Metastatic Renal Carcinoma in Romania. *J Med Life* 11, 306-311, doi:10.25122/jml-2018-0069 (2018).
96. Projekt rozszerzenia programu lekowego B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64).
97. Remák, E., Charbonneau, C., Négrier, S., Kim, S. T. & Motzer, R. J. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26, 3995-4000, doi:10.1200/jco.2007.13.2662 (2008).
98. Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, (2011) 378(9807), 1931–1939.
99. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wyrobu medycznego które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
100. ██████████ Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego RCC o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2023 Praca niepublikowana.
101. Sternberg, C. N. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28, 1061-1068, doi:10.1200/jco.2009.23.9764 (2010).
102. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-804.
103. Swinburn, P. et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26, 1091-1096, doi:10.1185/03007991003712258 (2010).
104. Systematic literature review of utilities in first-line renal cell carcinoma. Pharmerit – an OPEN Health Company. March 31st 2021. Data on file.
105. Tempelaar, S., Kroep, S., Marie, L., Juban, L., Kurt, M., Ejzykowicz, F., May, J. R., Gaudin, A. F., Dhanji, N. and Branchoux, S. POSA150 Cost-Effectiveness Analysis of First-Line (1L) Systemic Treatments in Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC) in France. *Value in health*. 2022. Vol.25(1):S63-p.
106. Thompson Coon, J. et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14, 1-184, iii-iv, doi:10.3310/hta14020 (2010).
107. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. 2013;14(5):749-759.
108. 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 z późn. zm.)
109. 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* 5, 491-496, doi:10.1001/jamaoncol.2018.7086 (2019).
110. Wang, H., Wang, Y., Li, L., Zhou, H., Lili, S., Li, L., Yike, S. and Aixia, M. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. *Frontiers in Public Health*. 2022. 10(954264).
111. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2023, [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
112. Wu, B. et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting. *PLoS One* 7, e32530, doi:10.1371/journal.pone.0032530 (2012).
113. Wu, B., Zhang, Q. & Sun, J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 6, 124, doi:10.1186/s40425-018-0440-9 (2018).
114. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021;7(4):201-232.
115. Yang, S. Evaluation of quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus vs interferon-alfa: results from a phase III randomized trial. *European Journal of Cancer, Supplement* 7 (2009).

116. Yang, S., de Souza, P., Alemao, E. & Purvis, J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$ . *British Journal of Cancer* 102, 1456-1460, doi:10.1038/sj.bjc.6605647 (2010).
117. Yoo, M., Nelson, R. E., Cutshall, Z., Dougherty, M. and Kohli, M. Cost-Effectiveness Analysis of Six Immunotherapy-Based Regimens and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Public Payer Perspective. *JCO Oncology Practice*. 2023. 19(3)(E449-E456).
118. Yoshida, L., Serafini, P., Picoli, R., Castelano, N. and Senra, F. EE130 Cost-Utility of Cabonivo vs Sunitinib, Pazopanib and Ipinivo for First Line Advanced Renal-Cell Carcinoma in the Private Healthcare System in Brazil. *Value in Health*. 2022. 25(12 Supplement)(S78).
119. Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].
120. Zarządzenie Nr 141/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
121. Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
122. Zarządzenie NR 143/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [z późniejszymi zmianami].
123. Zbrozek, A. S. et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 28, 577-584, doi:10.2165/11535290-000000000-00000 (2010).