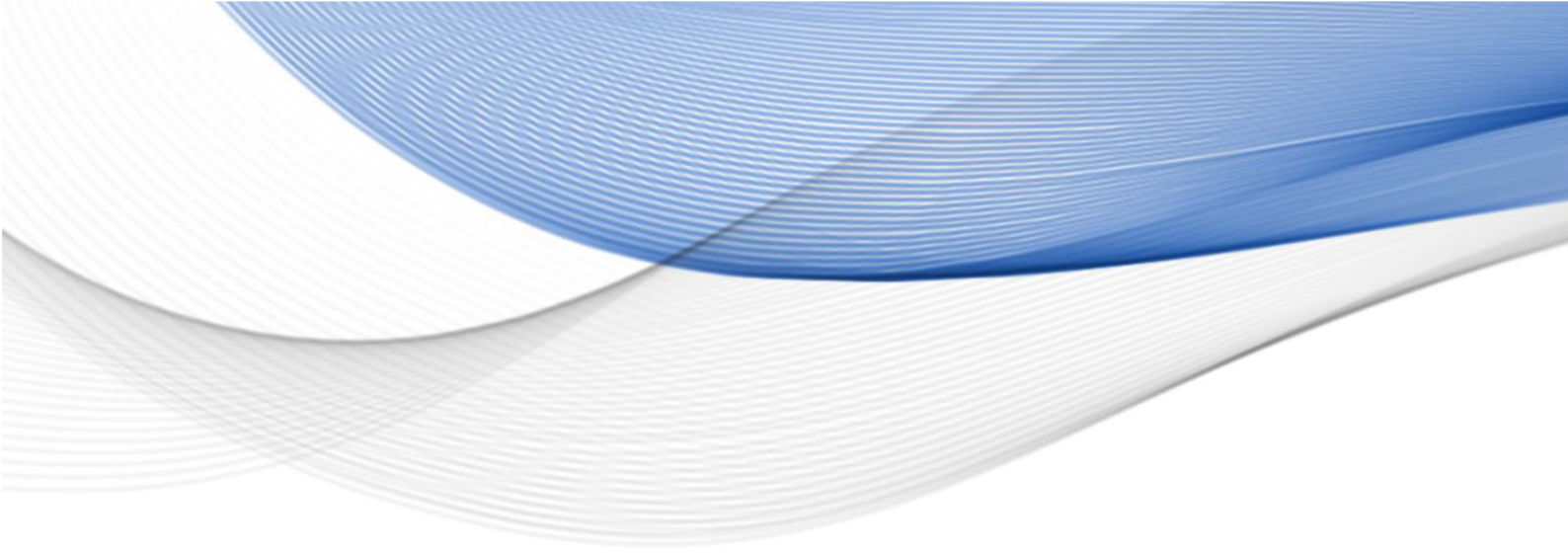




Cabometyx[®] (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	9
1.5 Perspektywa.....	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka.....	13
2.2 Opis modelu	13
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Skuteczność leczenia.....	17
2.4 Zdarzenia niepożądane	35
2.5 Użyteczności	37
2.5.1 Wartości użyteczności dla stanów zdrowia.....	37
2.5.2 Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	40
2.5.3 Korekta wartości użyteczności o wiek	41
2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty	41
2.6.1 Koszt leku kabozantynib	42
2.6.2 Koszt BSC	44
2.6.3 Koszt kolejnych linii leczenia	45
2.6.4 Koszt podania leczenia.....	46
2.6.5 Koszt monitorowania leczenia	47
2.6.6 Koszt opieki terminalnej.....	49
2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	50
2.7 Zestawienie parametrów	53
2.8 Zakres analizy wrażliwości	53
2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	53
2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	56
2.9 Walidacja modelu	56
2.9.1 Walidacja wewnętrzna	56

2.9.2	Walidacja zewnętrzna.....	57
3	Wyniki	62
3.1	Guzy neuroendokrynne trzustkowe	62
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	62
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	64
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	69
3.2	Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe	70
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej	70
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	72
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	77
4	Ograniczenia	79
5	Dyskusja.....	82
6	Wnioski końcowe	84
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	85
	Metodyka przeglądu	85
	Wyniki przeglądu	85
	Omówienie włączonych badań	87
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	89
	Metodyka przeglądu	89
	Wyniki przeglądu	90
	Omówienie włączonych badań i wnioski	93
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	95
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel.....	100
Aneks 5.	Dopasowanie modeli parametrycznych	102
	OS.....	102
	PFS.....	105
	TTD	108
	Spis rysunków.....	112
	Spis tabel	114
	Bibliografia	117

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Dobowa dawka definiowana (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items</i>
epNET	Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe (ang. <i>Extra-pancreatic Neuroendocrine Tumours</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPCW	<i>Inverse Probability of Censoring Weights</i>
ITT	Analiza zamiaru leczenia (ang. <i>Intention-to-Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Krzywa Kapłana-Meiera
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	Stan po progresji (ang. <i>Progressed Disease</i>)
PDD	Najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PF	Stan bez progresji (ang. <i>Progression-Free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PLN	Polski złoty
pNET	Guzy neuroendokrynne trzustkowe (ang. <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumours</i>)

PRRT	Terapia izotopowa ukierunkowana na receptory peptydowe (ang. <i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QLQ-GI.NET21	<i>Quality of Life Questionnaire - Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours 21</i>
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk sharing scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard error</i>).
SSA	Analogi somatostatyny (ang. <i>Somatostatin Analogues</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
USG	Ultrasonografia (ang. <i>Ultrasound Imaging</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie:

- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Metody

W analizie założono finansowanie leku kabozantynib (Cabometyx®) w katalogu chemioterapii, przy wysokości limitu finansowania: 22 311,23 PLN w przypadku wszystkich wnioskowanych prezentacji. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości terapii kabozantynib + BSC względem samego BSC), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ zaawansowanych guzów neuroendokrynnych na jakość życia pacjentów.

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu.

Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu uwzględniono 3 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- Stan bez progresji;
- Stan choroby postępującej;
- Zgon.

W modelu wodrębiono oddzielnie dane oraz wyniki dla populacji z guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi oraz z guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi. Taki sposób prezentacji wyników był uzasadniony zarówno charakterystyką kliniczną choroby, jak i sposobem raportowania danych w głównym badaniu zidentyfikowanym dla leku kabozantynib (badanie CABINET).

Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania CABINET (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib + BSC vs BSC). Jako główne źródło wartości użyteczności, przyjęto wartości oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CABINET oraz dane raportowane w publikacji Swinburn 2012. Koszty oszacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa oraz dane sprzedażowe NFZ) oraz dane z Obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji modelu, w zakresie wykorzystania zasobów i kosztów, przyjęto dane literaturowe, w tym informacje zawarte w ChPL, dane raportowane w opublikowanych badaniach oraz we wcześniej ocenianych wnioskach dotyczących guzów NET.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

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

Guzy neuroendokrynne trzustkowe

Terapia kabozantynib + BSC okazała się droższa od samej terapii BSC o [REDACTED], ale wiązała się z przyrostem QALY o 0,83 i przyrostem LY o 1,02. Oszacowany ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności i wynosił [REDACTED].

Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib + BSC vs BSC
QALY	3,06	2,23	0,83
LY	4,38	3,36	1,02
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	n.d.	n.d.	[REDACTED]

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe

Terapia kabozantynib + BSC okazała się droższa od samej terapii BSC o [REDACTED], ale wiązała się z przyrostem QALY o 0,70 i przyrostem LY o 1,11. Oszacowany ICUR znajdował się poniżej progu opłacalności i wynosił [REDACTED].

Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib + BSC vs BSC
QALY	1,82	1,12	0,70
LY	2,95	1,84	1,11
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	n.d.	n.d.	[REDACTED]

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Podsumowanie

Analiza kosztów-efektywności wykazała, że terapia kabozantynib + BSC generuje wyższe koszty całkowite niż leczenie samym BSC, jednak we wszystkich ocenianych porównaniach przekłada się na przyrost QALY. Wyniki te zostały jednoznacznie potwierdzone zarówno w analizie jednokierunkowej jak i probabilistycznej, co wskazuje na stabilność i wysoką odporność wyników na zmienność przyjętych parametrów wejściowych.

W obu analizowanych populacjach - pNET oraz epNET - oszacowane wartości ICUR pozostawały poniżej progu opłacalności obowiązującego w Polsce. Oznacza to, że dodatkowy koszt związany z terapią lekiem kabozantynib jest proporcjonalny do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych, a interwencja stanowi korzystną ekonomicznie opcję terapeutyczną z perspektywy płatnika publicznego.

Uzyskane wyniki wskazują, że kabozantynib + BSC jest nie tylko interwencją klinicznie uzasadnioną, ale również efektywną kosztowo w porównaniu z samym BSC w terapii pacjentów z pNET oraz epNET, co wspiera zasadność jego finansowania ze środków publicznych. Należy również podkreślić, że kabozantynib adresuje istotną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w populacji chorych na NET, dla których dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie:

- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

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

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

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla wnioskowanej interwencji wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cabometyx].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, w ramach niniejszej analizy, zarówno w przypadku guzów trzustkowych jak i guzów pozatrzustkowych, jako technologię opcjonalną uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). Zgodnie z zapisem wnioskowanego wskazania jak również zgodnie z danymi przedstawionymi przez ekspertów klinicznych (dane dotyczące schematów stosowanych aktualnie w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi), BSC stanowi jedyną słuszną technologię opcjonalną dla wnioskowanej terapii lekiem kabozantynib. W zakresie kosztów leczenia BSC uwzględniono koszty stosowania analogów somatostatyny, tj. lanreotyd i oktreotyd. Koszty leczenia BSC uwzględniono zarówno w ramieniu leku kabozantynib jak i w ramieniu komparatora. Zgodnie z danymi z badania CABINET, pacjenci z ramienia leku kabozantynib stosowali analogi somatostatyny. Szczegółowy opis uwzględnionego komparatora podsumowano w rozdziale 2.6.2.

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

1.3 Populacja

Wnioskowaną populację stanowią:

- dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano kabozantynib stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, badanie CABINET. Wyjściowe dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do CABINET. Dane demograficzne pacjentów zróżnicowano w zależności od lokalizacji guza. Dane demograficzne uwzględnione w modelu pochodzą z *Clinical Study Report*. W głównej publikacji oraz suplemencie do badania CABINET dane demograficzne raportowano w rozbiu na ramię leku kabozantynib oraz ramię BSC. W modelu uwzględniono łączne dane dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu.

Wiek oraz odsetek kobiet wykorzystano w przypadku szacowania wartości użyteczności dla populacji ogólnej w oraz w przypadku szacowania ogólnej śmiertelności. Masę ciała oraz powierzchnię ciała wykorzystano do oszacowania potencjalnych kosztów terapii dawkowanych na kg masy ciała lub m².

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

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.

Parametr	pNETs (N=95)	epNETs (N=203)
Wiek [lata (SE)]	60,22 (1,13)	63,09 (0,80)
Odsetek kobiet [%]	42,11%	51,72%
Masa ciała [kg (SE)]	80,81 (2,07)	78,85 (1,45)
Powierzchnia ciała [m ² (SE)]	1,95 (0,03)	1,91 (0,02)

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

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości terapii lekiem kabozantynib nad uwzględnioną technologią opcjonalną), przeprowadzono analizę kosztów

- użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest wnioskowany, tj. guzy neuroendokrynne, które przyczyniają się do pogorszenia jakości życia pacjentów. Znaczne i utrzymujące się obciążenie objawami w zaawansowanych GEP-NET prowadzi do pogorszenia jakości życia i ma dalekosiężny wpływ na codzienne funkcjonowanie, aktywność, życie zawodowe oraz sytuację finansową. Objawy są odczuwane codziennie, przez wiele lat, z wahaniami ich nasilenia z dnia na dzień. Do najczęściej zgłaszanych przez pacjentów problemów fizycznych należą: biegunka, zmęczenie, ból, zaburzenia snu oraz reakcje skórne. Natomiast wyzwania psychologiczne obejmują lęk i depresję [Naraev 2023].

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania wnioskowanej interwencji (wnioskowane jest finansowanie w ramach katalogu chemioterapii) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (katalog chemioterapii) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, którą należy uznać za tożsamą z perspektywą wspólną.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. W związku z powyższym horyzont czasowy uwzględniony w analizowanym modelu ekonomicznym zamyka się w momencie ukończenia 100 lat przez pacjenta, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również krótszy horyzont czasowy - 5 lat, czyli najkrótszy dostępny w modelu - w celu oceny, jak zmieniają się wyniki przy założeniu horyzontu najbardziej zbliżonego do okresu obserwacji w badaniu CABINET.

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

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

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

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

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Cabometyx®, tabletki 20 mg, 40 mg oraz 60 mg po 30 sztuk w opakowaniu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi Obwieszczeniu MZ na 1 kwietnia 2026 roku, Cabometyx® jest obecnie refundowany w ramach następujących programów lekowych:

- B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
- B.119 „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”

Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie w:

- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Wnioskowana jest refundacja preparatu kabozantynib w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011].

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych. Zgodnie z informacją od zleceniodawcy zaproponowane we wniosku ceny zbytu netto preparatu Cabometyx® (ceny bez RSS) będą tożsamy z cenami widniejącymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ.

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

Tab. 2. Ceny preparatów Cabometyx®.

Kategoria	Cabometyx® 20 mg x 30 tabletek	Cabometyx® 40 mg x 30 tabletek	Cabometyx® 60 mg x 30 tabletek
Cena zbytu netto [PLN]	19 489,20	19 489,20	19 489,20
Urzędowa cena zbytu [PLN]	21 048,34	21 048,34	21 048,34
Cena hurtowa brutto [PLN]	22 311,23	22 311,23	22 311,23
Wysokość limitu finansowania [PLN]	22 311,23	22 311,23	22 311,23
Odpłatność [%]	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00	0,00	0,00
Koszt NFZ [PLN]	22 311,23	22 311,23	22 311,23

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (leku kabozantynib), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 244 821 PLN/QALY.

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

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

Ze względu na fakt, że wszystkie wnioskowane dawki leku kabozantynib mają taką samą cenę [wynika to z faktu, że dawkowanie leku nie opiera się na zdefiniowanej dawce dobowej (DDD), a na najczęściej stosowanej dawce dobowej (PDD), która niezależnie od dawki w tabletkach (20 mg, 40 mg, 60 mg) wynosi 1 tabl. na dobę], wyznaczono jedną cenę progową dla wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu Cabometyx®.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych [dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji – PFS (ang. *progression free-survival*) oraz całkowitego przeżycia – OS (ang. *overall survival*)]. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania CABINET (badanie bezpośrednio porównujące kabozantynib + BSC vs BSC). Jako główne źródło wartości użyteczności, przyjęto wartości oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CABINET oraz dane raportowane w publikacji Swinburn 2012. Koszty oszacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa oraz dane sprzedażowe NFZ) oraz dane z Obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji modelu, w zakresie wykorzystania zasobów i kosztów, przyjęto dane literaturowe, w tym informacje zawarte w ChPL, dane raportowane w opublikowanych badaniach oraz we wcześniej ocenianych wnioskach dotyczących NET.

2.2 Opis modelu

Analizowany model ekonomiczny został opracowany z wykorzystaniem struktury modelu przeżycia podzielonego na stany (ang. *Partitioned-Survival Model*, PSM), który jest szeroko akceptowany w analizach dotyczących onkologii i uznawany za odpowiedni do modelowania przebiegu leczenia i choroby w przypadku pNET (neuroendokrynne guzy trzustki) oraz epNET (neuroendokrynne guzy pochodzenia pozatrzustkowego).

Struktura tego modelu jest dobrze rozpoznawana przez agencje oceny technologii medycznych (HTA), jest zgodna z wytycznymi *NICE Decision Support Unit* (DSU) oraz spójna z wcześniejszymi publikacjami ekonomicznymi dotyczącymi tej jednostki chorobowej.

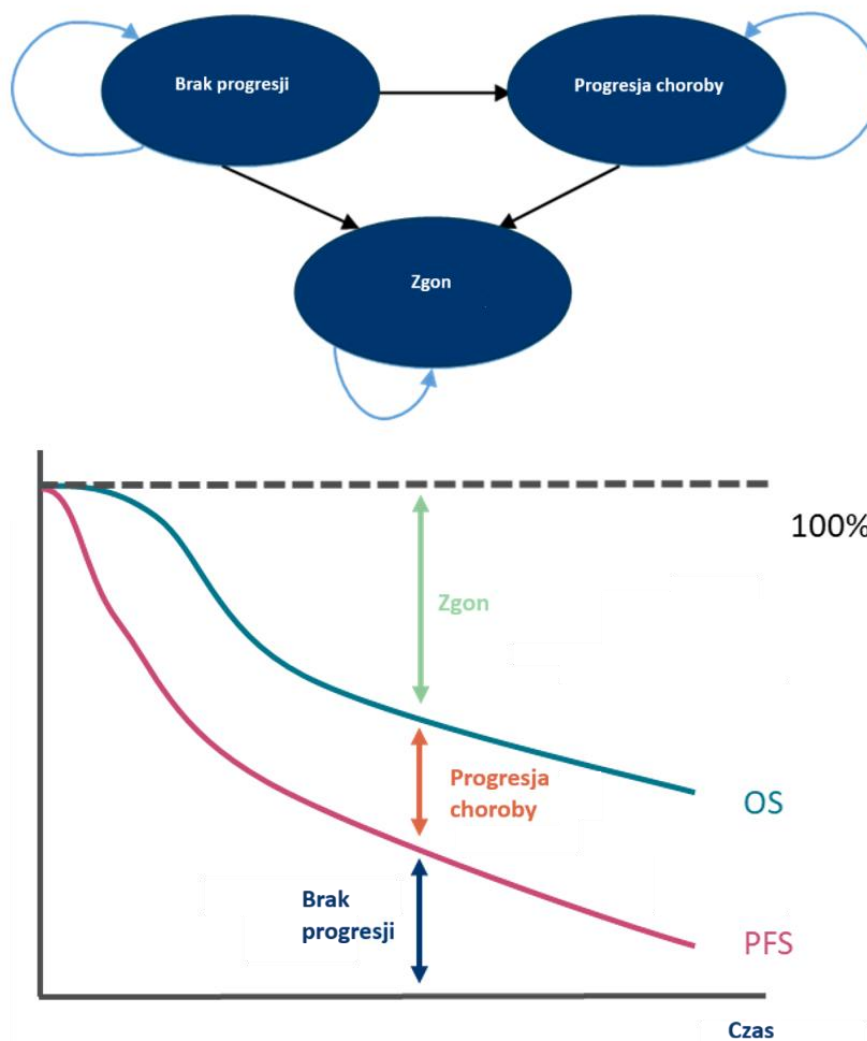
Ponadto model PSM jest bardziej efektywny pod względem wymagań dotyczących danych niż inne struktury modeli, ponieważ bezpośrednio wykorzystuje pierwotne i wtórne punkty końcowe badania klinicznego.

Strukturę modelu przedstawia Rys. 1, a składa się on z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia:

- Stan bez progresji (ang. *Progression-Free*, PF): wszyscy pacjenci rozpoczynają analizę w tym stanie zdrowia i otrzymują leczenie (kabozantynib lub leczenie porównawcze). Pacjenci pozostają w tym stanie do momentu progresji choroby. Po progresji są uwzględniani w stanie „choroba postępująca” (PD) lub „śmierć”, w zależności od charakteru zdarzenia progresji. Odsetek pacjentów w tym stanie obliczono na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS).

- Stan choroby postępującej (ang. *Progressed Disease*, PD): obejmuje pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby z poziomu PF. Pozostają oni w tym stanie do momentu śmierci. Odsetek pacjentów w tym stanie obliczono jako różnicę między krzywymi PFS a OS (ogólnym przeżyciem).
- Zgon (ang. *Death*): pacjenci mogą umrzeć zarówno ze stanu PF, jak i PD. Stan ten jest absorbowalny, co oznacza, że po jego osiągnięciu pacjent pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego modelu. Proporcję pacjentów w tym stanie obliczono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS).

Rys. 1. Struktura modelu.



W trakcie całego okresu modelowania udział pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez krzywe PFS i OS, co oznacza, że odsetek pacjentów w danym stanie w dowolnym momencie oblicza się na podstawie pola pod krzywymi ekstrapolowanymi.

Stan „bez progresji” (PF) jest dodatkowo podzielony według krzywej czasu do zakończenia leczenia (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*), aby rozróżnić pacjentów, którzy są bez progresji i nadal leczeni, od tych, którzy są bez progresji, ale zakończyli leczenie.

Model nie dopuszcza możliwości poprawy stanu zdrowia pacjenta (tzn. przejścia z PD z powrotem do PF), co odzwierciedla postępujący i nieodwracalny charakter choroby oraz jest zgodne z wcześniejszymi modelami ekonomicznymi w NET-ach (neuroendokrynnych nowotworach).

W modelu uwzględniono 4-tygodniowa długość cykl, tj. 28 dni. Przyjęta długość cyklu odzwierciedla rzeczywisty harmonogram leczenia i oceny pacjentów w badaniu klinicznym leku kabozantynib, tj. badaniu CABINET (badanie stanowiące główne źródło danych wykorzystanych w modelu). Cykl 4-tygodniowy jest wystarczająco krótki, by dokładnie odwzorować zmiany stanu zdrowia pacjentów (np. progresję choroby, zakończenie leczenia), ale jednocześnie na tyle długi, by model był obliczeniowo efektywny.

W celu zwiększenia dokładności estymacji kosztów i efektów zdrowotnych w modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

2.3 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne w globalnym modelu CEM obejmowały dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD).

Aby uniknąć nielogicznych wyników:

- krzywe PFS zostały ograniczone przez OS, ponieważ pacjent nie może przeżyć krócej bez progresji niż całkowicie;
- krzywe TTD zostały ograniczone przez PFS, zgodnie z opinią kliniczną wskazującą, że leczenie nie jest kontynuowane po progresji choroby.

Model umożliwił oszacowanie czasu trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*) przy użyciu zarówno krzywych PFS, jak i TTD, osobno dla leku kabozantynib oraz każdego komparatora.

Wszystkie koszty związane z terapią, tj. koszt zakupu leku, jego podania, leczenia zdarzeń niepożądanych (w stanie PF) oraz koszty monitorowania leczenia - były obliczane na podstawie rzeczywistego czasu leczenia (ToT), a nie jedynie na podstawie przynależności do stanu zdrowia „bez progresji”.

Dane kliniczne i analiza przeżycia

Zbiory danych do analizy *intention-to-treat* (ITT) dla leku kabozantynib i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *Best Supportive Care*, placebo) pochodziły z badania CABINET (zestaw danych indywidualnych pacjentów - IPD). Dane te obejmowały dwie subpopulacje będące przedmiotem analizy (pNET i epNET).

Dla każdej populacji i podgrupy (zarówno dla leku kabozantynib, jak i BSC) przeprowadzono dopasowanie krzywych przeżycia z użyciem standardowych rozkładów parametrycznych zgodnie z wytycznymi NICE DSU *Technical Support Document* (TSD) [NICE DSU14], obejmującymi:

- rozkład wykładniczy;
- Weibulla;
- log-normalny;
- log-logistyczny;
- Gompertza;
- uogólniony gamma.

Ocena dopasowania i wybór krzywych ekstrapolacyjnych

Charakterystyki hazardu dla danych „time-to-event” oceniano za pomocą wykresów diagnostycznych, aby sprawdzić, czy ekstrapolacja jest uzasadniona (tj. czy profil hazardu jest zgodny z jednym z sześciu standardowych rozkładów).

Ostateczny wybór krzywej ekstrapolacyjnej dla każdego punktu końcowego i danej kohorty opierał się na:

- wizualnym dopasowaniu;
- wiarygodności klinicznej;
- dopasowaniu statystycznym, ocenianym za pomocą:
 - *Akaike Information Criterion* (AIC);
 - *Bayesian Information Criterion* (BIC);

przy czym niższe wartości wskazywały na lepsze dopasowanie.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę reszt Schoenfelda oraz wykresów logarytmu skumulowanego hazardu, aby potwierdzić poprawność założeń modelu proporcjonalnych hazardów.

Dla każdego wyniku wyróżniono zarówno model najlepiej dopasowany, jak i model konserwatywny jako rekomendowane opcje ekstrapolacji.

W przypadku wyboru modelu najlepiej dopasowanego preferowano taki model, który spełniał następujące kryteria:

- najlepsze dopasowanie spośród modeli spełniających poniższe warunki;
- akceptowalne dopasowanie wizualne do krzywej KM;
- rozkład w rozsądnym stopniu zgodny z obserwowanym profilem hazardu;
- niższe przeżycia dla wybranego modelu BSC niż dla wybranego modelu leku kabozantynib.

W przypadku wyboru modelu konserwatywnego preferowano taki model, który spełniał następujące kryteria:

- najbardziej konserwatywne ekstrapolowane przeżycia spośród modeli spełniających poniższe warunki (dla leku kabozantynib: wykazujące dłuższe przeżycie niż BSC);
- akceptowalne wartości AIC i BIC;

- akceptowalne dopasowanie wizualne do krzywej KM;
- rozkład w rozsądnym stopniu zgodny z obserwowanym profilem hazardu.

Modelowanie względem hazard ratio (HR)

Model umożliwił także oszacowanie przeżycia dla ramienia BSC (placebo) przy zastosowaniu ilorazu hazardu (HR) względem krzywej przeżycia dla leku kabozantynib.

Raport z badania klinicznego (CSR) dostarczył wartości HR dla OS i PFS w kohortach pNET i epNET, porównujących kabozantynib z BSC. Dla TTD obliczono HR w modelach Coxa (stratyfikowanych), zachowując pierwotne warstwy z badania CABINET. Założenie proporcjonalnych hazardów zweryfikowano poprzez analizę reszt Schoenfelda oraz wykresów log skumulowanego hazardu.

Podsumowanie

Model kliniczny CEM dla leku kabozantynib oparto na danych z badania CABINET, stosując parametry OS, PFS i TTD oraz dopasowania parametryczne zgodne z wytycznymi NICE DSU. Krzywe były ograniczane w logiczny sposób ($TTD \leq PFS \leq OS$), a dopasowania oceniano na podstawie wiarygodności klinicznej i statystycznej.

2.3.1 Skuteczność leczenia

2.3.1.1 Przeżycie całkowite

Odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia na początku każdego 4-tygodniowego cyklu określono bezpośrednio na podstawie skumulowanych prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS). W każdym cyklu modelu krzywa OS była ograniczana ogólną, skorygowaną względem wieku i płci, umieralnością populacji (tabele życia dla Polski [GUS 2024]), aby zapewnić, że w każdym cyklu modelu hazard zgonu dla modelowanej populacji nie był niższy niż hazard zgonu dla populacji ogólnej.

Zgodnie z wytycznymi NICE TSD, założenie proporcjonalnych hazardów (PH) oceniono poprzez analizę wykresów Schoenfelda, log skumulowanego hazardu oraz wygładzonych krzywych hazardu (przedstawionych w aneksie 5). Analizy te nie wykazały istotnych naruszeń założenia PH dla analizowanych kohort. W związku z tym uznano, że założenie proporcjonalnych hazardów pomiędzy lekiem kabozantynib i BSC dla OS jest odpowiednie, a OS dla BSC wyprowadzono poprzez zastosowanie współczynników hazardu skorygowanych metodą IPCW z badania CABINET do krzywej OS dla leku kabozantynib. Dodatkowe szczegóły dotyczące korekty IPCW przedstawiono poniżej.

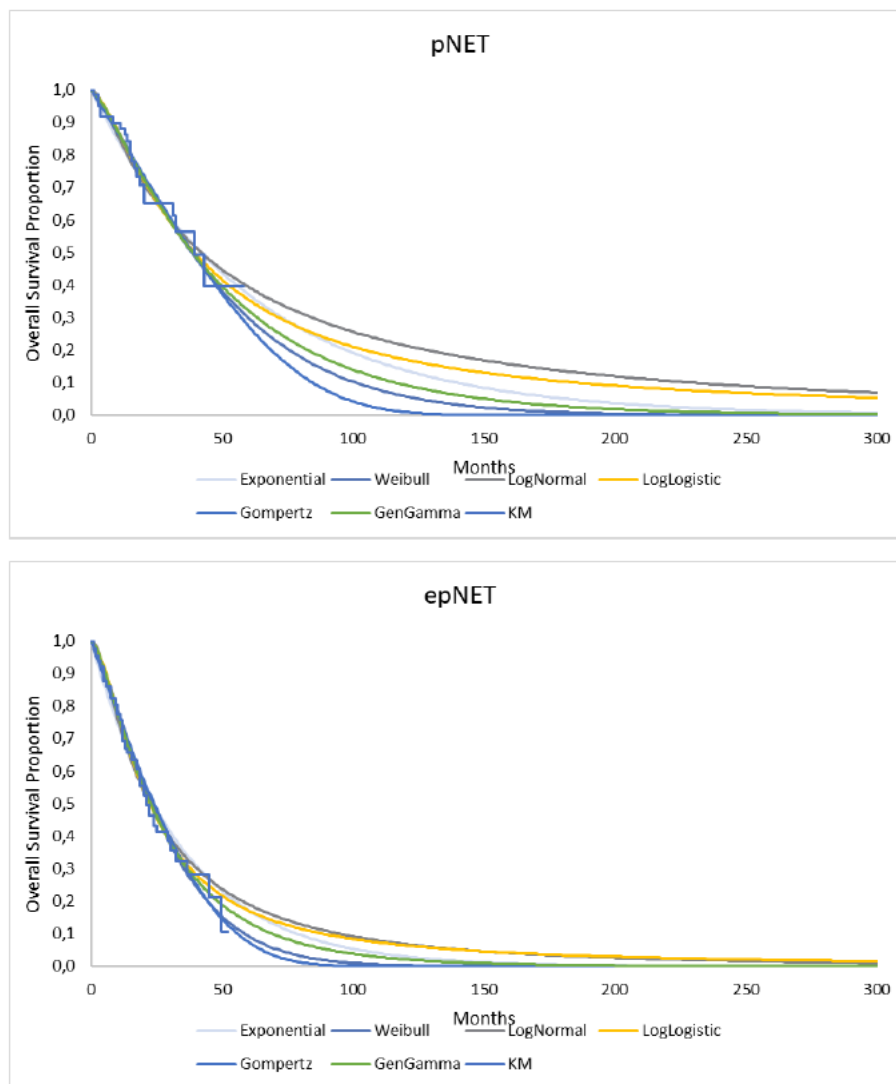
Niezależnie dopasowano również ekstrapolacje OS dla ramion leku kabozantynib i placebo, aby ocenić wpływ niezależnego modelowania w analizach scenariuszowych.

2.3.1.1.1 Kabozantynib

W przypadku ramienia leku kabozantynib wykorzystano bezpośrednie dane z badania CABINET. Jak wspomniano powyżej dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 2 podsumowano ekstrapolacje OS dla każdej poszczegółnej analizowanej subpopulacji.

Rys. 2. Ekstrapolacje OS dla ramienia leku kabozantynib.



W Tab. 3 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu OS. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 3. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji OS w ramieniu leku kabozantynib.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokrynne trzustkowe				
<u>Wykładniczy (eksponencjalny)</u>	<u>216,35</u>	<u>218,51</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Weibulla	217,10	221,42	2	2
Log-normalny	217,71	222,02	5	5
Log-logistyczny	217,20	221,52	3	3
Gompertza	217,60	221,92	4	4
Uogólniony gamma	219,05	225,53	6	6
Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	545,83	548,73	6	4
<u>Weibulla</u>	<u>542,23</u>	<u>548,02</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
Log-normalny	542,63	548,43	3	3
<u>Log-logistyczny</u>	<u>542,13</u>	<u>547,92</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Gompertza	545,06	550,85	5	5
Uogólniony gamma	543,30	551,99	4	6

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 4 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji OS zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 4. Podsumowanie ekstrapolacji OS: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza podstawowa		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Wykładniczy	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Ograniczone odchylenia od profilu hazardu (Rys. 23) - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobna długoterminowa wartość OS (nie więcej niż 5% przeżycia po 15 latach) - Spójne z rekomendowaną ekstrapolacją dla BSC	Wykładniczy	- Najbardziej konserwatywny rozkład, który wykazywał lepsze przeżycie niż najbardziej konserwatywne BSC (Gompertz i Weibull były bardziej konserwatywne, ale wykazywały krótsze przeżycie niż krzywe BSC) - Najlepsze dopasowanie statystyczne - Ograniczone odchylenia od obserwowanego profilu hazardu (Rys. 23) - Dobre dopasowanie do krzywej KM
epNET	Log-logistyczny	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 20) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM - Spójne z rekomendowaną ekstrapolacją dla BSC - Prawdopodobna długoterminowa wartość OS (nie więcej niż 5% przeżycia po 15 latach)	Weibulla	- Najbardziej konserwatywny rozkład, który wykazywał lepsze przeżycie niż najbardziej konserwatywne BSC (Gompertz był bardziej konserwatywny, ale wykazywał krótsze przeżycie niż krzywe BSC) - Identyczne dopasowanie statystyczne do modelu najlepiej dopasowanego - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 20)

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza podstawowa		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
				Dobre dopasowanie do krzywej KM

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości OS				
		36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc	180. miesiąc	240. miesiąc
Model najlepiej dopasowany						
pNET	Wykładniczy	0,55188	0,30457	0,13787	0,05119	0,01901
epNET	Log-logistyczny	0,31813	0,13389	0,06410	0,03465	0,02219
Model konserwatywny						
pNET	Wykładniczy	0,55188	0,30457	0,13787	0,05119	0,01901
epNET	Weibulla	0,29317	0,04933	0,00294	0,00005	<0,00001

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

2.3.1.1.2 BSC

OS z uwzględnieniem efektu *crossover*

Zgodnie z podejściem zastosowanym przez autorów modelu, ze względu na *cross-over*, w analizie podstawowej dla ramienia BSC nie wykorzystano bezpośrednich danych z ramienia placebo z badania CABINET. Zamiast tego zastosowano współczynnik hazardu (HR) względem krzywej przeżycia dla leku kabozantynib.

W badaniu CABINET, po potwierdzeniu progresji choroby przez centralną ocenę radiologiczną, dopuszczono odślepianie oraz przejście pacjentów z ramienia placebo do leczenia lekiem kabozantynib. W związku z tym wyniki analizy ITT mogły przeszacowywać OS pacjentów otrzymujących BSC oraz niedoszacowywać względnych korzyści w zakresie OS dla pacjentów otrzymujących kabozantynib. Dlatego w modelu, oprócz współczynnika HR z analizy ITT, uwzględniono również współczynnik HR skorygowany o *crossover* przy użyciu metody IPCW (*inverse probability of censoring weights*). Szczegółowy opis metody zawarto w dokumencie analizy klinicznej [AEK Cabometyx].

W analizie bazowej modelu zastosowano HR-y IPCW do wyprowadzenia krzywych OS dla BSC, w celu uwzględnienia *crossoveru* pacjentów otrzymujących BSC. HR-y wygenerowano i zastosowano zamiast ekstrapolacji IPCW, ponieważ ekstrapolacje IPCW wymagałyby ważenia danych dotyczących przeżycia, co mogłoby powodować zmienność danych leku kabozantynib pomiędzy porównaniami. Zasadność zastosowania tych HR-ów oceniono poprzez weryfikację założenia proporcjonalności hazardów przy użyciu reszt Schoenfelda i wykresów log-skumulowanego hazardu, aby upewnić się, że wpływ leczenia na hazard pozostaje stabilny w czasie (patrz aneks 5). Autorzy modelu analizowali również inne metody

korekty crossoveru, które ostatecznie odrzucili. Szczegółowy opis metody IPCW oraz innych metod uwzględnionych przez autorów modelu przedstawiono w załączonym dokumencie analizy klinicznej.

Współczynniki HR wygenerowano z wykorzystaniem modeli stratyfikowanych. Należy pamiętać, że HR-y dla BSC zostały odwrócone podczas stosowania ich do krzywej leku kabozantynib.

Podsumowując, w ramach analizy podstawowej wykorzystano HRy z uwzględnieniem korekty *crossover*. W ramach analizy wrażliwości testowano HR dla ITT. Wykorzystane dane podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, OS.

Populacja	Miara	Analiza ITT (95% CI)	IPCW (95% CI)
pNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,95 (0,45; 2,00)	0,74 (0,36; 1,52)
epNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,86 (0,56; 1,31)	0,65 (0,39; 1,07)

pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); ITT – analiza zgodnie z założeniem leczenia / analiza zamiaru leczenia (ang. *intention-to-treat*); IPCW – *Inverse Probability Of Censoring Weights*.

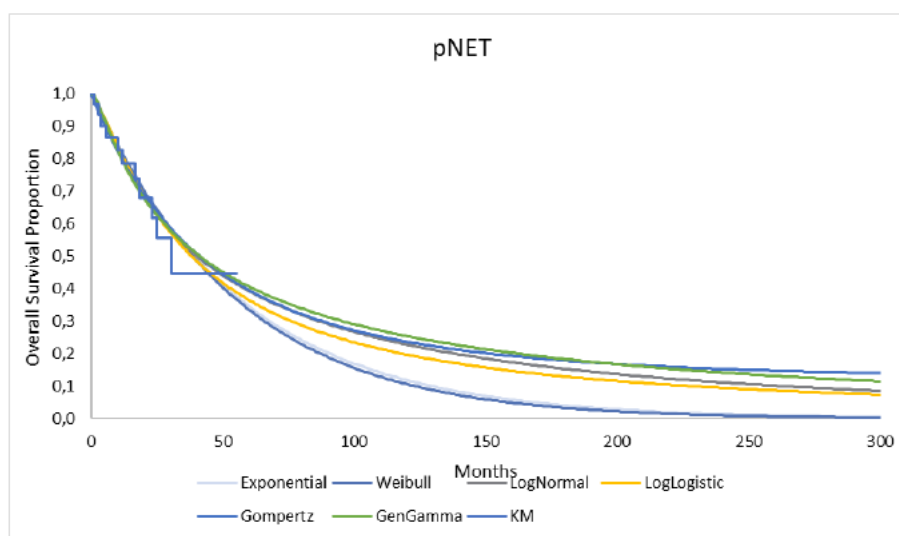
Bezpośrednie dane z badania CABINET

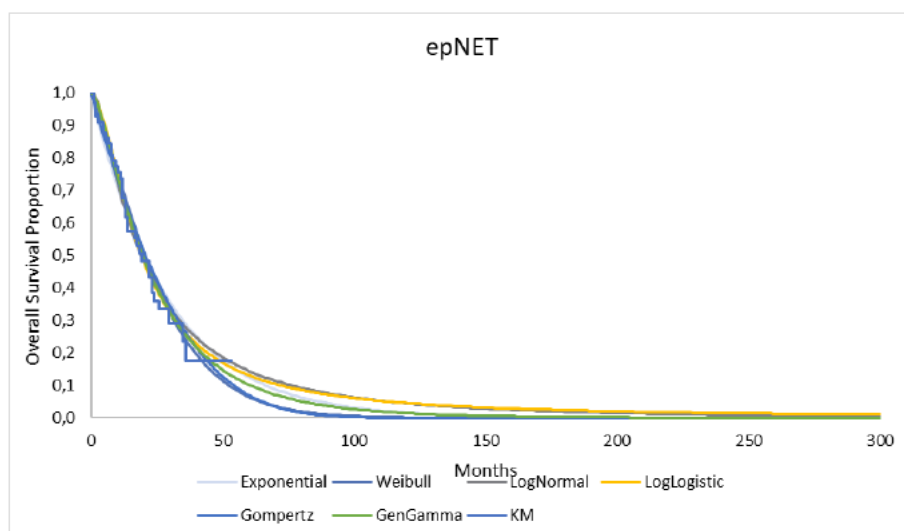
W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z wykorzystaniem bezpośrednich danych dla ramienia BSC z badania CABINET.

W przypadku wykorzystania bezpośrednich danych dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 3 podsumowano ekstrapolacje OS dla każdej poszczególniej analizowanej subpopulacji.

Rys. 3. Ekstrapolacje OS dla ramienia BSC.





W Tab. 7 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu OS. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 7. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji OS w ramieniu BSC.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokrynne trzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	112,70	114,14	1	1
<u>Weibulla</u>	<u>114,69</u>	<u>117,56</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
Log-normalny	113,87	116,73	2	2
Log-logistyczny	114,15	117,02	3	3
Gompertza	114,54	117,41	4	4
Uogólniony gamma	115,84	120,14	6	6
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	324,91	327,14	5	1
<u>Weibulla</u>	<u>323,84</u>	<u>328,30</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Log-normalny	323,58	328,05	2	3
Log-logistyczny	322,75	327,22	1	2
<u>Gompertza</u>	<u>326,09</u>	<u>330,56</u>	<u>6</u>	<u>5</u>
Uogólniony gamma	324,79	331,50	4	6

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 8 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji OS zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 8. Podsumowanie ekstrapolacji OS: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza wrażliwości		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Wykładniczy	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Ograniczone odchylenia od profilu hazardu (Rys. 23) - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobna długoterminowa wartość OS (nie więcej niż 5% przeżycia po 15 latach) - Spójne z rekomendowaną ekstrapolacją dla leku kabozantynib	Weibulla	- Najbardziej konserwatywny rozkład - Podobne dopasowanie statystyczne do modelu najlepiej dopasowanego - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 23) - Dobre dopasowanie do krzywej KM
epNET	Log-logistyczny	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 20) - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobna długoterminowa przeżywalność (nie więcej niż 5% przeżycia po 15 latach) - Spójne z rekomendowaną ekstrapolacją dla leku kabozantynib	Weibulla/ Gompertza	- Zarówno rozkład Weibulla, jak i Gompertza były podobnie konserwatywne - Spośród nich: - Rozkład Weibulla miał lepsze dopasowanie statystyczne, w związku z powyższym ten rozkład testowano w ramach analizy wrażliwości - Rozkład Gompertza lepiej odwzorowywał profil hazardu (Rys. 20) - Oba rozkłady dobrze dopasowywały się do krzywej KM

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości OS				
		36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc	180. miesiąc	240. miesiąc
Model najlepiej dopasowany						
pNET	Wykładniczy	0,52802	0,27881	0,11899	0,04105	0,01416
epNET	Log-logistyczny	0,26013	0,10029	0,04563	0,02384	0,01493
Model konserwatywny						
pNET	Weibulla	0,52457	0,26712	0,10675	0,03334	0,01028
epNET	Weibulla/Gompertza	0,23945	0,03161	0,00134	0,00002	<0,00001
		0,26146	0,03022	0,00019	<0,00001	<0,00001

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości OS				
		36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc	180. miesiąc	240. miesiąc

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

2.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Odsetek pacjentów znajdujących się w każdym stanie zdrowia w czterotygodniowym cyklu modelu był dla każdej terapii określany bezpośrednio na podstawie skumulowanych prawdopodobieństw przeżycia wolnego od progresji (PFS). Krzywe PFS były ograniczane przez krzywe OS, aby uniknąć niespójności logicznych.

Zgodnie z wytycznymi NICE TSD, na początku oceniono założenie proporcjonalnych hazardów (PH). W aneksie 5 przedstawiono wykresy reszt Schoenfelda, skumulowanego log-hazardu oraz wygładzonych hazardów dla leku kabozantynib i BSC. Ogólnie, wykresy nie wskazują na istotne naruszenie założenia PH. Wszystkie testy Schoenfelda miały wartości p powyżej 0,1, co sugeruje brak podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej o proporcjonalności hazardów. Założenie PH pomiędzy lekiem kabozantynib a BSC dla PFS uznano zatem za zasadne. W celu zachowania spójności z podejściem dla OS (patrz Rozdział 3.3.4), PFS dla BSC wyprowadzono poprzez zastosowanie współczynnika hazardu (HR) dla PFS z badania CABINET do krzywej PFS dla leku kabozantynib.

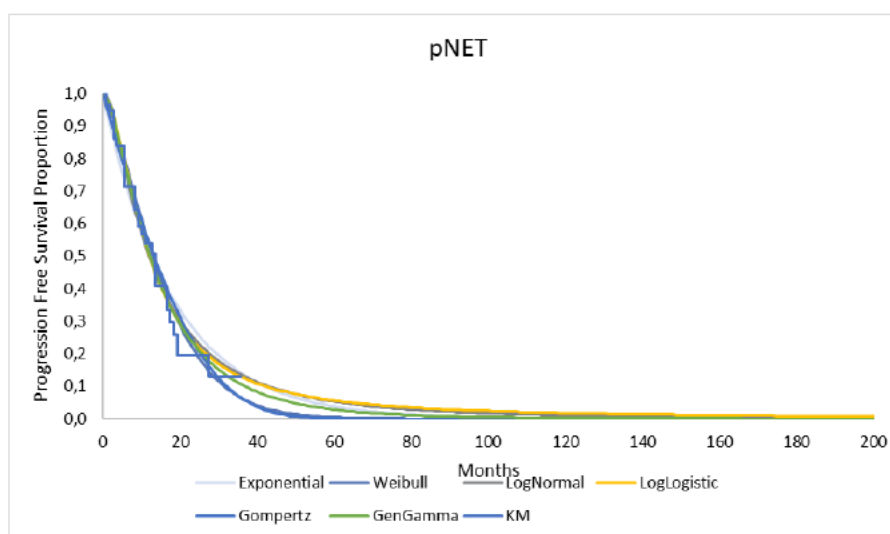
Dodatkowo dopasowano oddzielne ekstrapolacje PFS dla ramion leku kabozantynib i BSC, aby zbadać wpływ niezależnego modelowania w analizie wrażliwości.

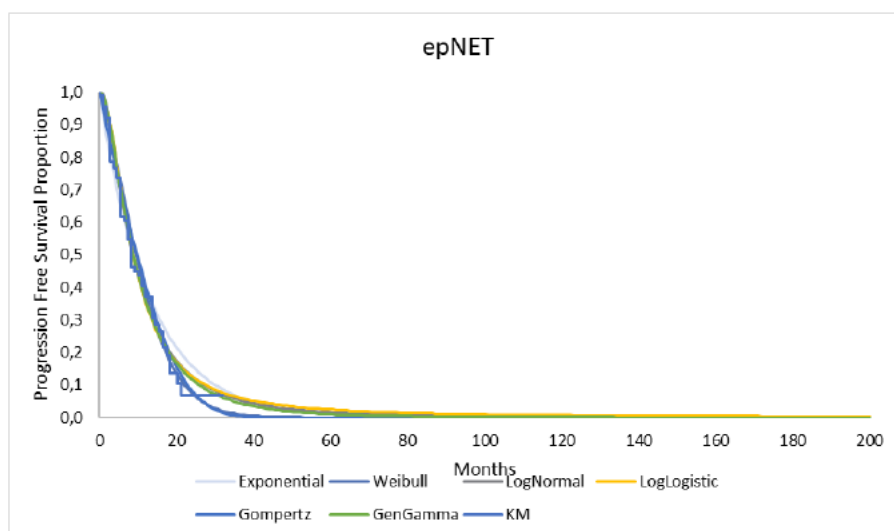
2.3.1.2.1 Kabozantynib

W przypadku ramienia leku kabozantynib wykorzystano bezpośrednie dane z badania CABINET. Jak wspomniano powyżej dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 4 podsumowano ekstrapolacje PFS dla każdej poszczególnej analizowanej subpopulacji.

Rys. 4. Ekstrapolacje PFS dla ramienia leku kabozantynib.





W Tab. 10 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu PFS. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 10. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji PFS w ramieniu leku kabozantynib.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokrynne trzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	252,16	254,32	5	4
Weibulla	249,95	254,27	3	3
Log-normalny	249,10	253,42	1	1
Log-logistyczny	249,29	253,61	2	2
<u>Gompertza</u>	<u>252,53</u>	<u>256,85</u>	<u>6</u>	<u>5</u>
Uogólniony gamma	250,74	257,22	4	6
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	509,11	512,01	6	6
<u>Weibulla</u>	<u>498,02</u>	<u>503,82</u>	<u>4</u>	<u>3</u>
Log-normalny	493,57	499,37	1	1
Log-logistyczny	495,67	501,47	3	2
Gompertza	505,51	511,31	5	5
Uogólniony gamma	495,44	504,13	2	4

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 11 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji PFS zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 11. Podsumowanie ekstrapolacji PFS: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza podstawowa		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Log-normalny	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 29) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobna długoterminowa wartość PFS	Gompertza	- Najbardziej konserwatywny rozkład - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepszego modelu - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 29) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM
epNET	Log-normalny	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 26) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobna długoterminowa wartość PFS	Weibulla	- Najbardziej konserwatywny rozkład - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepszego modelu - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 26) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM

pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości PFS			
		12. miesiąc	36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc
Model najlepiej dopasowany					
pNET	Log-normalny	0,49979	0,13478	0,03590	0,01035
epNET	Log-normalny	0,35954	0,05562	0,00888	0,00162
Model konserwatywny					
pNET	Gompertza	0,54331	0,06369	0,00002	<0,00001
epNET	Weibulla	0,38437	0,01004	<0,00001	<0,00001

pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

2.3.1.2.2 BSC

PFS oparte na HR

Podobnie jak w przypadku OS, model uwzględniał możliwość modelowania PFS dla BSC przy użyciu bezpośrednich ekstrapolacji lub przy zastosowaniu współczynników hazardu (HR)

opartych na ramieniu BSC w badaniu CABINET. W analizie podstawowej wykorzystano HR do modelowania PFS dla BSC, aby zachować spójność z metodologią zastosowaną dla OS – patrz Tab. 13. Zasadność użycia tych HR oceniono poprzez weryfikację założenia proporcjonalności hazardów, używając reszt Schoenfelda oraz wykresów skumulowanego log-hazardu, aby upewnić się, że wpływ leczenia na ryzyko zdarzenia pozostawał stały w czasie (szczegółowe dane podsumowano w aneksie 5).

Współczynniki HR wygenerowano z wykorzystaniem modeli stratyfikowanych.

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano wykorzystanie bezpośrednich ekstrapolacji dla ramienia BSC.

Tab. 13. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, PFS.

Populacja	Miara	HR (95% CI)
pNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,23 (0,12; 0,42)
epNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,38 (0,25; 0,58)

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

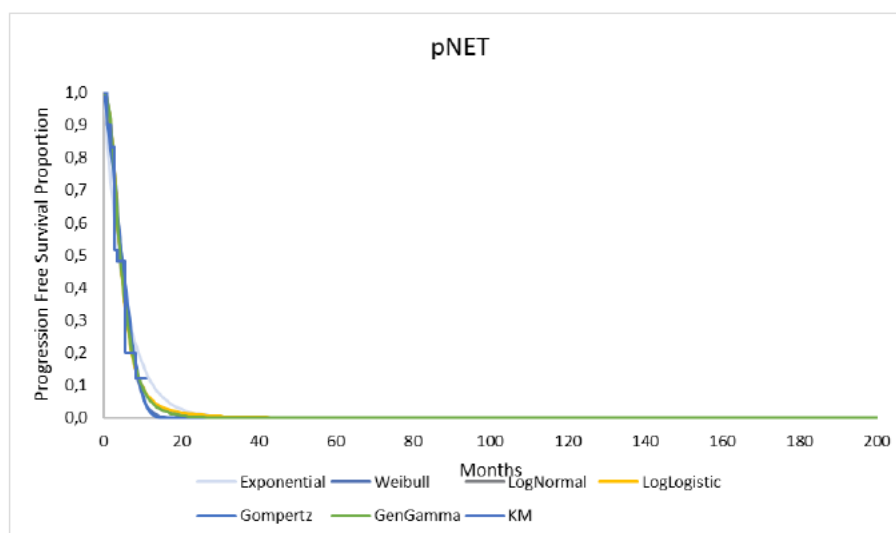
Bezpośrednie dane z badania CABINET

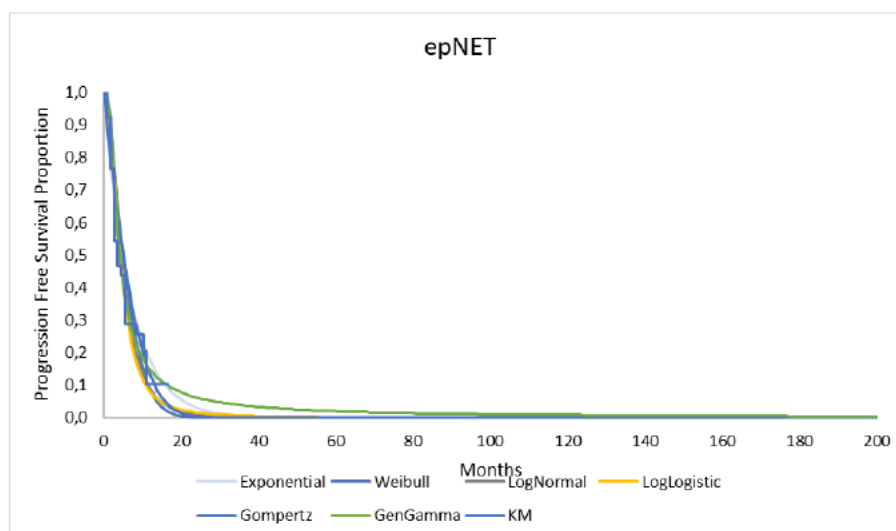
W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z wykorzystaniem bezpośrednich danych dla ramienia BSC z badania CABINET.

W przypadku wykorzystania bezpośrednich danych dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 5 podsumowano ekstrapolacje PFS dla każdej poszczególniej analizowanej subpopulacji.

Rys. 5. Ekstrapolacje PFS dla ramienia BSC.





W Tab. 14 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu PFS. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 14. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji PFS w ramieniu BSC.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokryne trzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	137,72	139,16	6	6
Weibulla	129,24	132,11	4	3
Log-normalny	126,87	129,74	1	1
Log-logistyczny	127,58	130,44	2	2
<u>Gompertza</u>	<u>133,39</u>	<u>136,26</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
Uogólniony gamma	128,87	133,17	3	4
Guzy neuroendokryne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	236,64	238,87	5	5
<u>Weibulla</u>	<u>229,40</u>	<u>233,87</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
Log-normalny	216,23	220,70	2	2
Log-logistyczny	217,98	222,45	3	3
<u>Gompertza</u>	<u>237,25</u>	<u>241,72</u>	<u>6</u>	<u>6</u>
Uogólniony gamma	211,59	218,29	1	1

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 15 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji PFS zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 15. Podsumowanie ekstrapolacji PFS: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza wrażliwości		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Log-normalny	- Krzywa KM osiąga wartość 0 w 11. miesiącu, ale wszystkie ekstrapolacje wskazują na przeżycie po tym czasie - Lognormalny jest najlepiej dopasowaną ekstrapolacją i charakteryzuje się odpowiednim profilem hazardu (Rys. 29)	Gompertza	Rozkład Gompertza byłby najbardziej konserwatywnym rozkładem i charakteryzuje się odpowiednim profilem hazardu (Rys. 29)
epNET	Log-normalny	- Podobne dopasowanie statystyczne do modelu najlepiej dopasowanego - Odpowiedni profil hazardu (Rys. 26) - Akceptowalne dopasowanie do krzywej KM - Spójne z rekomendowaną ekstrapolacją dla leku kabozantynib - Prawdopodobna długoterminowa wartość PFS	Weibulla/ Gompertza	- Rozkłady Weibulla i Gompertza były najbardziej konserwatywne. Spośród nich: - Oba miały słabe dopasowanie statystyczne w porównaniu do najlepiej dopasowanego modelu, przy czym rozkład Weibulla miał lepsze dopasowanie niż Gompertz - Rozkład Gompertza miał bardziej odpowiedni profil hazardu (Rys. 26) - Rozkład Gompertza lepiej dopasowywał się do krzywej KM - W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ostatecznie rozkład Weibulla, który miał lepsze dopasowane statystyczne

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości PFS			
		12. miesiąc	36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc
Model najlepiej dopasowany					
pNET	Log-normalny	0,05479	0,00048	0,00001	<0,00001
epNET	Log-normalny	0,08769	0,00193	0,00006	<0,00001
Model konserwatywny					
pNET	Gompertza	0,01746	<0,00001	<0,00001	<0,00001
epNET	Weibulla/	0,08599	<0,00001	<0,00001	<0,00001
	Gompertza	0.13247	<0.00001	<0.00001	<0.00001

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

2.3.1.3 Czas do przerwania leczenia

W analizie podstawowej czas leczenia oparto na danych dotyczących czasu do przerwania leczenia (TTD) z odpowiednich ramion badania CABINET. Na początku, zgodnie z wytycznymi NICE TSD 14, oceniono założenie proporcjonalnych hazardów (PH). Wykresy reszt Schoenfelda, skumulowanego log-hazardu oraz wygładzonych hazardów przedstawiono w aneksie 5. Ogólnie, wykresy wskazują na ograniczone przesłanki naruszenia założenia proporcjonalnych hazardów dla analizowanych kohort.

Założenie PH pomiędzy lekiem kabozantynib a BSC dla TTD uznano zatem za zasadne. W celu zachowania spójności z podejściem stosowanym dla PFS i OS, TTD dla BSC wyprowadzono poprzez zastosowanie współczynnika hazardu (HR) z badania CABINET do krzywej TTD dla leku kabozantynib.

HR dla TTD w analizie ITT obliczono przy użyciu stratyfikowanych modeli Coxa.

Dodatkowo dopasowano oddzielne ekstrapolacje TTD dla ramion leku kabozantynib i BSC, aby zbadać wpływ niezależnego modelowania w analizie wrażliwości. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano czas do przerwania leczenia zgodnie z PFS.

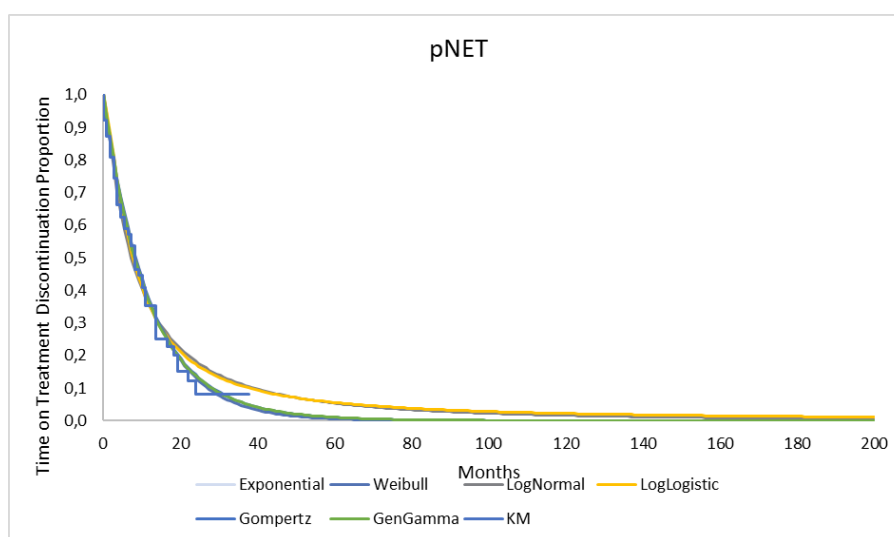
Wszystkie krzywe TTD były ograniczone przez PFS, zgodnie z opinią klinicystów z Wielkiej Brytanii [NICE 2025], którzy sugerowali, że leczenie nie będzie kontynuowane po progresji choroby.

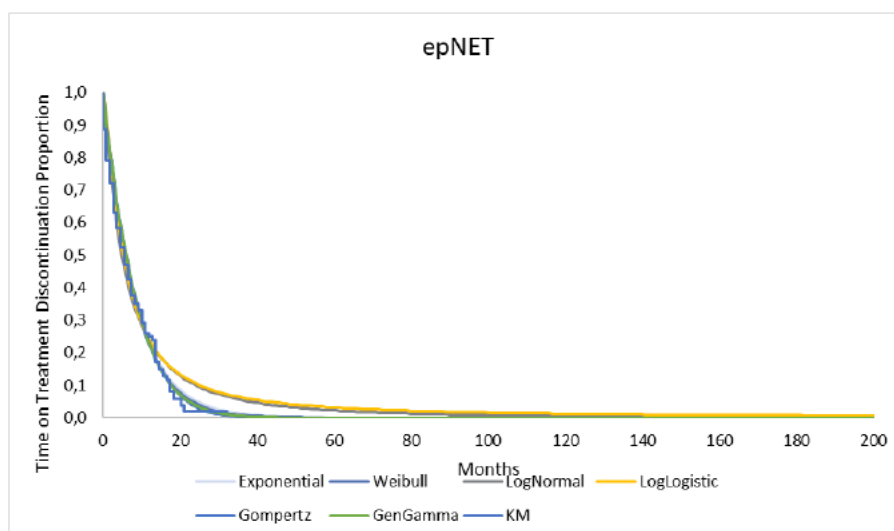
2.3.1.3.1 Kabozantynib

W przypadku ramienia leku kabozantynib wykorzystano bezpośrednie dane z badania CABINET. Jak wspomniano powyżej dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 6 podsumowano ekstrapolacje TTD dla każdej poszczególnej analizowanej subpopulacji.

Rys. 6. Ekstrapolacje TTD dla ramienia leku kabozantynib.





W Tab. 17 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu TTD. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 17. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji TTD w ramieniu leku kabozantynib.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokrynne trzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	343,86	346,00	1	1
<u>Weibulla</u>	<u>345,81</u>	<u>350,10</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
Log-normalny	349,65	353,94	6	5
Log-logistyczny	347,33	351,62	4	4
Gompertza	345,82	350,11	3	3
Uogólniony gamma	347,58	354,01	5	6
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	689,89	692,78	1	1
Weibulla	691,21	696,97	3	3
Log-normalny	704,09	709,85	6	6
Log-logistyczny	703,96	709,73	5	5
<u>Gompertza</u>	<u>690,30</u>	<u>696,07</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
Uogólniony gamma	692,98	701,63	4	4

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 18 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji TTD zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 18. Podsumowanie ekstrapolacji TTD: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza podstawowa		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Wykładniczy	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Ograniczone odchylenie od obserwowanego profilu ryzyka (Rys. 35) - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobny wskaźnik TTD	Weibulla	- Najbardziej konserwatywna ekstrapolacja - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepiej dopasowanego modelu - Odpowiedni profil ryzyka (Rys. 35) - Dobre dopasowanie do krzywej KM
epNET	Wykładniczy	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Ograniczone odchylenie od obserwowanego profilu ryzyka (Rys. 32) - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobny wskaźnik TTD	Gompertza	- Najbardziej konserwatywna ekstrapolacja - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepiej dopasowanego modelu - Odpowiedni profil ryzyka (Rys. 32) - Dobre dopasowanie do krzywej KM

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w

Tab. 19.

Tab. 19. Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości TTD			
		12. miesiąc	36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc
Model najlepiej dopasowany					
pNET	Wykładniczy	0,36915	0,05030	0,00253	0,00005
epNET	Wykładniczy	0,22958	0,01210	0,00015	<0,00001
Model konserwatywny					
pNET	Weibulla	0,37008	0,04658	0,00195	0,00003
epNET	Gompertza	0,23116	0,00293	<0,00001	<0,00001

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

2.3.1.3.2 BSC

TTD oparte na HR

Podobnie jak w przypadku OS i PFS, model uwzględniał możliwość modelowania TTD dla BSC przy użyciu bezpośrednich ekstrapolacji lub przy zastosowaniu współczynników hazardu (HR) opartych na ramieniu BSC w badaniu CABINET. W analizie podstawowej wykorzystano HR do modelowania TTD dla BSC, aby zachować spójność z metodologią zastosowaną dla OS i PFS – patrz Tab. 20. Zasadność użycia tych HR oceniono poprzez weryfikację założenia proporcjonalności hazardów, używając reszt Schoenfelda oraz wykresów skumulowanego log-hazardu, aby upewnić się, że wpływ leczenia na ryzyko zdarzenia pozostawał stały w czasie (szczegółowe dane podsumowano w aneksie 5).

Współczynniki HR wygenerowano z wykorzystaniem modeli stratyfikowanych.

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano wykorzystanie bezpośrednich ekstrapolacji dla ramienia BSC.

Tab. 20. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, TTD.

Populacja	Miara	HR (95% CI)
pNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,36 (0,22; 0,60)
epNET	Stratyfikowany współczynnik hazardu (HR)	0,57 (0,41; 0,79)

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

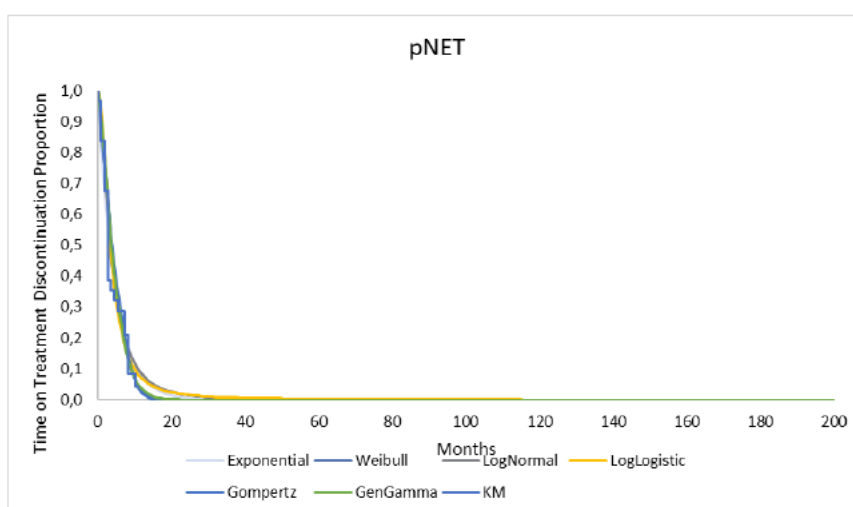
Bezpośrednie dane z badania CABINET

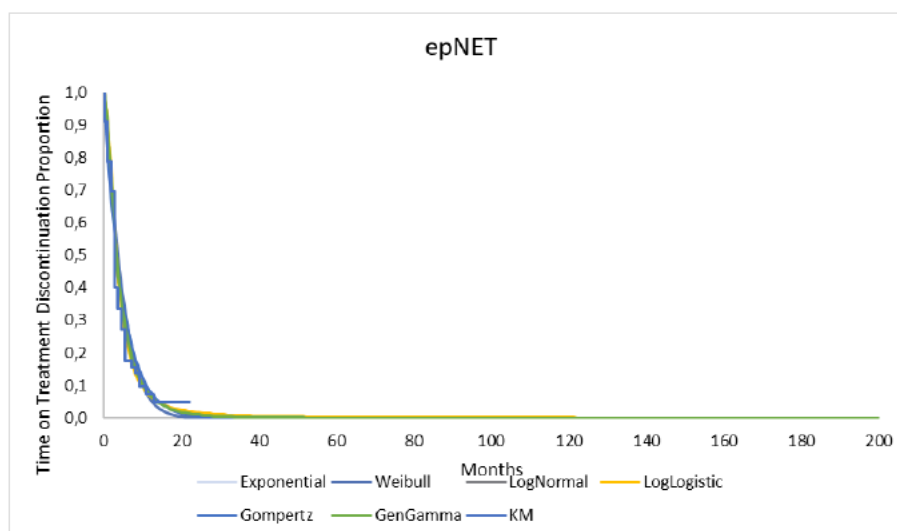
W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z wykorzystaniem bezpośrednich danych dla ramienia BSC z badania CABINET.

W przypadku wykorzystania bezpośrednich danych dla każdej z analizowanych kohort wygenerowano parametry przeżycia dla standardowych parametrycznych ekstrapolacji NICE.

Na Rys. 7 podsumowano ekstrapolacje TTD dla każdej poszczególnej analizowanej subpopulacji.

Rys. 7. Ekstrapolacje TTD dla ramienia BSC.





W Tab. 21 podsumowano dopasowania statystyczne dla danych z zakresu TTD. W tabeli poniżej na podstawie rekomendowanych ekstrapolacji, kolorem zielonym oznaczono model najlepiej dopasowany – model wykorzystany w ramach analizy podstawowej, natomiast pogrubieniem i podkreśleniem zaznaczono model najbardziej konserwatywny – model testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Wybór krzywej konserwatywnej polega na wskazaniu ekstrapolacji dającej najbardziej ostrożne oszacowania, a więc takiej, która przewiduje najmniej korzystne wyniki. Zmniejsza to ryzyko przeszacowania korzyści z leczenia oraz pokazuje, jak wyniki mogą zależeć od wyboru innej, wciąż potencjalnie dopuszczalnej, ekstrapolacji.

Tab. 21. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji TTD w ramieniu BSC.

Model	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Guzy neuroendokrynne trzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	149,78	151,21	5	4
Weibulla	146,67	149,54	1	1
Log-normalny	151,23	154,09	6	6
Log-logistyczny	147,58	150,45	2	2
<u>Gompertza</u>	<u>147,90</u>	<u>150,77</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
Uogólniony gamma	148,55	152,85	4	5
Guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe				
Wykładniczy (eksponencjalny)	309,95	312,15	5	4
<u>Weibulla</u>	<u>308,48</u>	<u>312,89</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Log-normalny	299,79	304,20	2	2
Log-logistyczny	298,06	302,47	1	1
Gompertza	311,94	316,35	6	6
Uogólniony gamma	301,75	308,37	3	3

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

W Tab. 22 przedstawiono podsumowanie rekomendowanych krzywych ekstrapolacji TTD zarówno dla modelu najlepiej dopasowanego, jak i dla podejścia konserwatywnego. Szczegółowe dane dotyczące wyników testu założenia proporcjonalnego hazardu (reszty Schoenfelda oraz wykresy logarytmu skumulowanego hazardu) podsumowano w aneksie 5.

Tab. 22. Podsumowanie ekstrapolacji TTD: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC.

Populacja	Model najlepiej dopasowany – analiza wrażliwości		Model konserwatywny – analiza wrażliwości	
	Rozkład	Uzasadnienie	Rozkład	Uzasadnienie
pNET	Weibulla	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil ryzyka - Dobre dopasowanie do krzywej KM - Prawdopodobny wskaźnik TTD	Gompertza	- Najbardziej konserwatywna ekstrapolacja - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepiej dopasowanego modelu - Odpowiedni profil ryzyka - Dobre dopasowanie do krzywej KM
epNET	Log-logistyczny	- Najlepsze dopasowanie statystyczne - Odpowiedni profil ryzyka - Dopuszczalne dopasowanie do krzywej KM (KM osiąga wartość 0, ale ekstrapolacja poniżej 3% w tym punkcie) - Prawdopodobny wskaźnik TTD	Weibulla	- Najbardziej konserwatywna ekstrapolacja - Podobne dopasowanie statystyczne do najlepiej dopasowanego modelu - Ograniczone odchylenie od obserwowanego profilu ryzyka - Dobre dopasowanie do krzywej KM

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*); KM – krzywa Kaplana-Meiera.

Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.

Populacja	Model	Ekstrapolowane wartości TTD			
		12. miesiąc	36. miesiąc	72. miesiąc	120. miesiąc
Model najlepiej dopasowany					
pNET	Weibulla	0,03155	<0,00001	<0,00001	<0,00001
epNET	Log-logistyczny	0,06660	0,00743	0,00180	0,00063
Model konserwatywny					
pNET	Gompertza	0,02341	<0,00001	<0,00001	<0,00001
epNET	Weibulla	0,05744	0,00002	<0,00001	<0,00001

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

2.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs), które wystąpiły na poziomie co najmniej 3. stopnia u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednym ramieniu któregośkolwiek z badań. Ograniczenie się wyłącznie do TRAEs stopnia 3 lub

wyższego, które występują u ponad 5% pacjentów, jest powszechnie stosowanym podejściem w modelach ekonomicznych. Ma ono na celu wychwycenie tylko tych zdarzeń niepożądanych, które pojawiają się z wystarczającą częstością i mają odpowiednio duże nasilenie, by wpływać na koszty i/lub jakość życia. Ze względu na szczegółowość modelu, obejmującą dane wejściowe dla wszystkich populacji, w niektórych przypadkach n=1 odpowiadało ponad 5% pacjentów. Niektóre zdarzenia niepożądane połączono w grupy – po usunięciu tych, które nie spełniały progu 5% – ze względu na ich podobne skutki oraz powiązane koszty, co przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zgrupowane zdarzenia niepożądane.

Grupa	Rodzaj uwzględnionych zdarzeń niepożądanych
Ból	Ból brzucha, Ból w okolicy łędźwiowej (bocznej)
Zmęczenie	Zmęczenie, Osłabienie (astenia), Zmęczenie związane z anemią
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Zmniejszona liczba limfocytów, Zmniejszona liczba płytek krwi, Zwiększona fosfataza alkaliczna we krwi, Zwiększony poziom kreatyniny we krwi, Neutropenia, Małopłytkowość, Limfopenia, Leukopenia
Zator	Zator, Zatorowość płucna

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przeliczeniu na cykl leczenia obliczono na podstawie ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz średniego czasu obserwacji w badaniu CABINET.

W Tab. 25 podsumowano dane uwzględnione w modelu.

Tab. 25. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) stopnia 3 lub wyższego u ponad 5% pacjentów.

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib, n (%) CABINET	BSC, n (%) CABINET
pNET		
Liczba pacjentów, N	63	31
Średni czas obserwacji (miesiące)	25,68	27,62
Zmęczenie	7 (11,11)	1 (3,23)
Biegunka	4 (6,35)	0 (0,00)
Nadciśnienie	14 (22,22)	3 (9,68)
Zapalenie jamy ustnej	5 (7,94)	0 (0,00)
Zespół dłoni i stóp	6 (9,52)	0 (0,00)
Nudności	5 (7,94)	1 (3,23)
Wymioty	4 (6,35)	0 (0,00)
Zator	4 (6,35)	0 (0,00)
Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,00)	2 (6,45)
epNET		
Liczba pacjentów, N	132	67
Średni czas obserwacji (miesiące)	24,40	24,21

Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib, n (%) CABINET	BSC, n (%) CABINET
Zmęczenie	17 (12,88)	5 (7,46)
Biegunka	14 (10,61)	3 (4,48)
Nadciśnienie	28 (21,215)	2 (2,99)
Nieprawidłowości w wynikach badań krwi	5 (3,79)	0 (0,00)

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

2.5 Użyteczności

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy – Meng 2017. W publikacji tej uwzględniono pacjentów włączonych do badania CLARINET, w ramach którego oceniano stosowanie lanreotydu w populacji chorych z guzami neuroendokrynnymi zlokalizowanymi w trzustce lub w jelicie środkowym/tylnym. Niniejsza analiza obejmuje jednak również inne lokalizacje, m.in. płuca.

Wartości użyteczności raportowane były łącznie dla obu lokalizacji; dane przedstawione z podziałem na lokalizacje obejmowały jedynie ogólne wartości użyteczności, bez rozróżnienia na stany „brak progresji choroby” oraz „progresja choroby”. Ponadto, w badaniu CLARINET wcześniejsze leczenie systemowe nie stanowiło kryterium kwalifikacji – jedynie około 14% pacjentów otrzymywało chemioterapię przed włączeniem do badania.

Ze względu na powyższe ograniczenia, dane raportowane w publikacji Meng 2017 nie zostały wykorzystane w analizowanym modelu ekonomicznym. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności zgodne z założeniami autorów modelu.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności przypisane do konkretnych stanów zdrowia. Model posiadał również możliwość zdefiniowania wartości użyteczności w zależności od konkretnego schematu leczenia. Ze względu na brak takich specyficznych danych opcja ta nie została jednak wykorzystana w ramach niniejszej analizy.

2.5.1 Wartości użyteczności dla stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane raportowane w badaniu CABINET.

W badaniu CABINET pacjenci wypełniali kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań nad Rakiem (EORTC QLQ-C30, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items*), kwestionariusz jakości życia EORTC dotyczący guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (QLQ-GI.NET21, *Quality of Life Questionnaire - Gastrointestinal Neuroendocrine Tumours 21*) oraz skalę ogólnej oceny zmian przez pacjenta (PGIC, *Patient Global Impression of Change*). Ponieważ w badaniu CABINET nie zbierano danych z kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D), dane z EORTC QLQ-C30 zostały odwzorowane na indeks EQ-5D.

Dane dotyczące jakości życia w badaniu CABINET były gromadzone na początku badania oraz co 12 tygodni, aż do progresji choroby lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego. W przypadkach, gdy dane były zbierane w odstępach innych niż 12-

tygodniowe, stosowano algorytm, w którym definiowano „okna czasowe” wokół każdego 12-tygodniowego punktu czasowego, aby przyporządkować każdą odpowiedź do planowanego punktu pomiarowego. Pacjenci, którzy dokonali zmiany ramienia leczenia (*crossover*), nie mogli zostać włączeni do subanalizy dotyczącej jakości życia. Liczbę pacjentów uwzględnionych w subanalizie QoL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 26. Liczba pacjentów włączonych do subanalizy dotyczącej jakości życia (QoL) w badaniu CABINET, kwestionariusz EORTC.

Populacja	Kabozantynib	BSC
pNET	55	28
epNET	113	58

Dostępne dane dotyczące jakości życia (QoL) nie oznaczają konieczności ich dostępności na początku badania, lecz jedynie to, że pacjent udzielił co najmniej jednej odpowiedzi w trakcie trwania badania CABINET. Dwóch pacjentów włączonych do subanalizy HRQoL zostało zrandomizowanych po dacie odcięcia danych 24 sierpnia 2023 r., dlatego nie zostali uwzględnieni w powyższym podsumowaniu dostępnych danych.

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; BSC – najlepsze leczenie wspomagające.

Autorzy modelu w celu mapowania wartości użyteczności wykorzystali algorytm opisany w publikacji Longworth 2014. Powyższy algorytm został również wykorzystany we wcześniejszej analizie, w której oceniano Lutatherę w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi [NICE 2018].

Statystyki opisowe zostały przedstawione dla każdego stanu zdrowia w pięciu kohortach, zarówno na początku badania, jak i po rozpoczęciu leczenia. Statystyki opisowe dotyczące analizowanych wartości użyteczności podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 27. Statystyki opisowe.

Populacja	Stan zdrowia	Moment oceny	Liczba obserwacji	Liczba uczestników	Średnia użyteczność (SD)	Mediana użyteczności (zakres)
pNET	PF	Początek badania	72	72	0,807 (0,165)	0,865 (0,878)
		Po rozpoczęciu badania	154	54	0,817 (0,142)	0,863 (0,774)
	PD	Po rozpoczęciu badania	45	18	0,839 (0,107)	0,855 (0,488)
epNET	PF	Początek badania	158	158	0,753 (0,190)	0,811 (0,986)
		Po rozpoczęciu badania	232	113	0,745 (0,216)	0,791 (1,170)
	PD	Po rozpoczęciu badania	43	21	0,778 (0,209)	0,840 (0,937)

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; PF – brak progresji; PD – progresja choroby.

W analizie podstawowej zastosowano model regresji w celu wyprowadzenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, z uwzględnieniem wartości użyteczności na początku badania, a analiza była stratyfikowana według kohort. W analizach wtórnych badano wpływ uwzględnienia w modelu odpowiednich kowariantów, w tym czynników rokowniczych oraz leczenia. Analizy eksploracyjne zasugerowały występowanie problemów ze zbieżnością modelu przy jednoczesnym uwzględnieniu losowego nachylenia dla czasu oraz losowego wyrazu wolnego dla poszczególnych pacjentów; w związku z tym modele ostateczne obejmowały wyłącznie losowy wyraz wolny dla pacjentów.

Ponieważ dane HRQoL były zbierane jedynie do momentu progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, dostępność danych dla stanu zdrowia PD była ograniczona. Chociaż modele dopasowano dla obu stanów zdrowia, ograniczona ilość danych uniemożliwiła rzetelną ocenę stanu PD.

W Tab. 28 podsumowano oszacowane wartości użyteczności.

Tab. 28. Oszacowane wartości użyteczności.

Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	SE
pNET	PF	0,819	0,014
	PD	0,837	0,022
epNET	PF	0,731	0,018
	PD	0,699	0,034

pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; PF – brak progresji; PD – progresja choroby; SE – błąd standardowy.

Wartości uzyskane z badania CABINET dla stanu zdrowia po progresji (PD) opierały się na bardzo ograniczonej liczbie obserwacji. Uznano je również za klinicznie nieprawdopodobne, ponieważ wartość użyteczności w stanie PD dla pNET była wyższa niż w stanie PF. W związku z tym konieczne było wykorzystanie alternatywnych źródeł wartości użyteczności dla stanu PD, które zbadano w analizach scenariuszowych.

Wśród nich znalazła się publikacja Swinburn 2012, w której zastosowano metodę *time trade-off* (TTO), a opisy stanów zdrowia dla NET-ów opracowano na podstawie wywiadów z klinicystami i pacjentami z użyciem kwestionariusza EQ-5D. W poprzedniej ocenie technologii (TA449) wartości te również zostały wykorzystane do określenia użyteczności w stanach PF i PD [TA449].

Rozważano także wartości użyteczności pochodzące z danych HRQoL z badania ERASMUS, jednoramiennego badania PRRT u pacjentów z pNET oraz NET przewodu pokarmowego [Brabander 2017, NICE 2018]. Wykorzystanie wartości użyteczności z ERASMUS dla stanu PD było podejściem zastosowanym również w wcześniejszej ocenie [NICE 2018].

Feedback klinicystów z Wielkiej Brytanii [NICE 2025] wskazywał, że zastosowanie względnego spadku użyteczności względem wartości PF z CABINET byłoby bardziej adekwatne dla tej populacji i dawałoby bardziej klinicznie wiarygodne szacunki niż bezpośrednie wykorzystanie wartości z któregoś z wymienionych powyżej źródeł.

W związku z tym w analizie bazowej zastosowano względny spadek użyteczności względem danych PF z CABINET, wykorzystując wartości pochodzące z publikacji Swinburn 2012. Uznano, że odzwierciedla to realistyczny spadek jakości życia po progresji, szczególnie w populacji pacjentów intensywnie wcześniej leczonych.

W scenariuszach dodatkowych zbadano wpływ użycia bezpośrednich wartości użyteczności oraz względnego spadku z badania ERASMUS.

W Tab. 29 podsumowano wartości użyteczności uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym.

Tab. 29. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej oraz w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Opcja wartości użyteczności w modelu	Stan zdrowia	pNET	epNET	Źródło
Analiza podstawowa				
Badanie CABINET (stan PF) oraz Swinburn 2012 (stan PD - względny spadek użyteczności)	PF	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	Oszacowane w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CABINET
	PD	0,650 (0,13)	0,580 (0,12)	Swinburn 2012
Analiza wrażliwości				
Badanie CABINET (stan PF) oraz Swinburn 2012 (stan PD)	PF	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	Oszacowane w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CABINET
	PD	0,612 (0,02)	0,612 (0,02)	Swinburn 2012
Badanie CABINET (stan PF) oraz ERASMUS (stan PD - względny spadek użyteczności)	PF	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	Oszacowane w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CABINET
	PD	0,804 (0,16)	0,682 (0,14)	Badanie ERASMUS
Badanie CABINET (stan PF) oraz ERASMUS (stan PD)	PF	0,819 (0,01)	0,731 (0,02)	Oszacowane w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania CABINET
	PD	0,790 (0,02)	0,740 (0,01)	Badanie ERASMUS
Badanie Swinburn 2012 (stany PF i PD)	PF	0,771 (0,02)	0,771 (0,02)	Swinburn 2012
	PD	0,612 (0,02)	0,612 (0,02)	
Badanie ERASMUS and (PF and PD)	PF	0,805 (0,01)	0,793 (0,01)	Badanie ERASMUS
	PD	0,790 (0,02)	0,740 (0,01)	

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; PF – brak progresji; PD – progresja choroby.

2.5.2 Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Aby uchwycić negatywny wpływ zdarzeń niepożądanych, w szczególności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, na jakość życia zależną od stanu zdrowia, w modelu uwzględniono ubytek QALY dodawany w każdym cyklu przez cały okres, w którym pacjenci pozostają na leczeniu. Całkowity ubytek QALY oblicza się na podstawie częstości występowania AEs w danym cyklu modelu, dekrementu użyteczności przypisanej do każdego AE oraz czasu trwania AE.

Dekrementy użyteczności dla poszczególnych AE przyjęto za autorami modelu. Dekrementy użyteczności pochodzą m.in. z badania Swinburn 2012, ponieważ badanie to analizowało zaawansowane NETy, oraz z połączenia danych z wcześniejszych ocen technologii medycznych opublikowanych na stronie NICE (TA898, TA1011, TA476, TA911).

Dla każdego dekrementu użyteczności obliczono ubytek użyteczności w oparciu o czas, przez jaki dany dekrement obowiązuje. Czas trwania poszczególnych AE również pochodził z ocen technologii medycznych w odpowiednich wskazaniach onkologicznych opublikowanych na stronie NICE (TA911, TA476, TA789, TA898). W przypadkach, gdy nie zidentyfikowano poszukiwanych wartości, czas trwania AE obliczano jako średnią z pozostałych czasów trwania AE.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz w którym pominięto uwzględnianie dekrementów użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.

W Tab. 30 podsumowano dane wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Tab. 30. Dekreментy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

Populacja	Dekrement użyteczności	Źródło	Czas trwania zdarzenia	Źródło
Nieprawidłowości w wynikach badań krwi	0,000	Przyjęto taką samą wartość jak dla zmniejszonej liczby płytek krwi w TA898 (Tabela 51)	14,70	Przyjęto taką samą wartość jak dla zwiększenia aktywności ALT w TA911 (Tabela 51)
Biegunka	0,171	Swinburn et al. (2012)	5,50	TA911 (Tabela 51)
Zator	0,370	TA476 (Tabela 53)	51,90	TA476 (Tabela 55)
Zmęczenie	0,073	TA911 (Tabela 51) (opracowane na podstawie Nafees 2008)	23,80	TA911 (Tabela 51)
Nadciśnienie	0,085	TA911 (Tabela 51)	15,00	TA911 (Tabela 51)
Nudności	0,061	Swinburn 2012	10,50	TA789 (Tabela 49)
Zespół dłoni i stóp	0,188	Swinburn 2012	17,15	Średnia ze wszystkich pozostałych czasów trwania zdarzeń niepożądanych
Niedrożność jelita cienkiego	0,255	Przyjęto taką samą wartość jak dla powikłań urologiczno-ginekologicznych, TA1011 (Tabela 78)	17,15	
Zapalenie jamy ustnej	0,214	Swinburn 2012	17,15	
Wymioty	0,061	Swinburn 2012	2,00	TA789 (Tabela 49)

PF – brak progresji; PD – progresja choroby.

2.5.3 Korekta wartości użyteczności o wiek

W modelu uwzględniono wartości użyteczności populacji ogólnej pochodzące z badania Golicki 2021 – wartości użyteczności dla polskiej populacji. Wartości te są stosowane do wartości użyteczności stanów zdrowia, aby uwzględnić pogarszający się stan zdrowia populacji pacjentów wraz z wiekiem w modelu, na podstawie płciowo skorygowanej, ważonej średniej wartości użyteczności populacji ogólnej.

2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty

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

- zakupem leków (koszt leku kabozantynib, BSC);
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- opieką paliatywną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W modelu, wyniki dotyczące kosztów podzielono, w zależności od analizowanego stanu zdrowia, na koszty związane ze stanem przed progresją choroby (koszt substancji czynnych

stosowanych przed progresją choroby, koszty ich podania, monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz koszty związane ze stanem po progresji choroby (koszt substancji stosowanych po progresji choroby, koszty ich podania, monitorowania leczenia oraz koszt opieki terminalnej).

Koszt leku kabozantynib (cena bez RSS) przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. Koszty leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie danych raportowanych w serwisie IkarPro oraz danych DGL. Dzięki wykorzystaniu powyżej wymienionych danych, oszacowano rzeczywiste koszty ponoszone na refundację komparatorów czy też leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W przypadku leków stosowanych w refundacji aptecznej ich koszty oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundację poszczególnych substancji). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczanej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. sierpniu 2025 roku. W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych

W przypadku szacowania kosztów terapii podawanych dożylnie w modelu dostępna była opcja tzw. *Vial sharing*, tj. dzielenia fiolki. Powyższa opcja dotyczyła schematów chemioterapii. Ze względu na fakt, że schematy chemioterapii nie stanowią technologii opcjonalnej dla leku kabozantynib oraz nie zostały uwzględnione w kolejnych liniach leczenia, powyższa opcja nie jest wykorzystywana w ramach niniejszej analizy.

2.6.1 Koszt leku kabozantynib

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

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

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

Zgodnie z ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Cabometyx® wynosi 60 mg raz na dobę. W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg [ChPL Cabometyx®].

Wszystkie wnioskowane produkty lecznicze leku kabozantynib mają taką samą cenę. Wynika to z faktu, że dawkowanie leku nie opiera się na zdefiniowanej dawce dobowej (DDD). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie WHO [WHO DDD] wartość DDD dla leku kabozantynib nie została zdefiniowana, ponieważ dawkowanie tego leku jest wysoce zindywidualizowane, a rozpiętość dawek terapeutycznych jest duża. W praktyce podstawą do szacowania jest zatem PDD (najczęściej stosowana dobową dawką leku), która niezależnie od dawki w tabletkach (20 mg, 40 mg, 60 mg) wynosi 1 tabl. na dobę. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, zmniejszenie stosowanej dawki nie wpływa na koszty terapii lekiem kabozantynib.

Autorzy modelu uwzględnili możliwość wprowadzenia przerw w dawkowaniu, aby zapewnić, że koszty związane z podawaniem leku odzwierciedlają sposób, w jaki pacjenci faktycznie otrzymują leczenie. W przypadku leku kabozantynib obliczenia oparto na średniej długości całkowitej przerwy w dawkowaniu oraz średnim czasie ekspozycji na dawkę, zdefiniowanym jako czas między pierwszą a ostatnią dawką, dla wszystkich pacjentów, u których wystąpiła przerwa w dawkowaniu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu CABINET (Dane Ipsen, dokumentacja własna; raport końcowy badania CABINET). Wybrano średni czas ekspozycji zamiast średniego czasu obserwacji bezpieczeństwa, ponieważ czas obserwacji bezpieczeństwa obejmuje okresy po progresji choroby, kiedy pacjenci nie byli leczeni, co prowadziłoby do zaniżenia odsetka przerw w dawkowaniu, średni czas ekspozycji lepiej odpowiada zatem wskaźnikowi TTD. W analizie podstawowej uwzględniono przerwy w dawkowaniu leku kabozantynib, w ramach analizy wrażliwości testowano opcję braku przerw w dawkowaniu.

Tab. 31. Przerwy w dawkowaniu według populacji.

Typ analizy	pNET	Inna/nieznana lokalizacja	Źródło
Podstawowa	7,70%	9,99%	Dane Ipsen, dokumentacja własna; raport końcowy badania CABINET
Wrażliwości	0%	0%	Założenie o braku przerw

pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe.

Oszacowanie cen i odpłatności leku kabozantynib bez uwzględnienia RSS przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszt preparatów Cabometyx® (bez RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]
Cabometyx, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	19 489,20	21 048,34	22 311,23	22 311,23
Cabometyx, tabletki powlekane, 40 mg					
Cabometyx, tabletki powlekane, 60 mg					

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

Tab. 33. Koszt preparatów Cabometyx® (z RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]

2.6.2 Koszt BSC

W ramach kosztów BSC uwzględniono koszty stosowania SSA, czyli oktreotydu i lanreotydu. SSA było dozwolonym leczeniem w badaniu CABINET.

Koszty leczenia BSC zostały uwzględnione zarówno w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora. Odsetek pacjentów stosujących SSA przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu CABINET (dane z poziomu pacjenta) – patrz Tab. 34.

Tab. 34. Odsetek pacjentów stosujących SSA w badaniu CABINET.

Populacja	Kabozantynib	Placebo	Źródło
pNET	54,69%	54,84%	Dane Ipsen, dokumentacja własna; raport końcowy badania CABINET
epNET	68,66%	69,57%	

Dawkowanie SSA przyjęto zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL poszczególnych preparatów – patrz Tab. 35.

Tab. 35. Dawkowanie SSA.

Substancja	Opis schematu dawkowania	Długość cyklu leczenia	Podania na cykl leczenia	Dawka na podanie	Źródło
Lanreotyd	Głębokie wstrzyknięcie podskórne, 120 mg co 28 dni	4 tygodnie	1	120,00 mg	ChPL Somatuline Autogel
Oktreotyd	Głębokie wstrzyknięcie domięśniowe z użyciem iniekcji depot, 30 mg co 4 tygodnie	4 tygodnie	1	30,00 mg	ChPL Sandostatin LAR

Zgodnie z danymi z aktualnego Obwieszczenia MZ zarówno lanreotyd, jak i oktreotyd są refundowane zarówno w ramach katalogu aptecznego, jak i katalogu chemioterapii. Zgodnie z informacjami uwzględnionymi we wniosku refundacyjnym dla produktu Lutathera [AWA Lutathera], w niniejszej analizie zastosowano koszt analogów SSA raportowany w katalogu chemioterapii. Autorzy wniosku dla produktu Lutathera, wybór jako źródła katalogu chemioterapii uzasadnili faktem, że katalog chemioterapii obejmuje szerszy zakres wskazań niż lista apteczna. W ramach niniejszej analizy uwzględniono tożsame podejście.

Dodatkowo, ze względu na fakt, że koszty BSC są uwzględnione zarówno w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora, a odsetek pacjentów stosujących SSA jest zbliżony w obu ramionach analizy, przyjęcie kosztów z katalogu aptecznego zamiast kosztów raportowanych w katalogu chemioterapii miałyby znikomy wpływ na ostateczne wyniki analizy ekonomicznej. Różnica w poziomie kosztów SSA byłaby w tym przypadku w dużej mierze neutralizowana, gdyż dotyczyłaby w podobnym stopniu obu porównywanych strategii terapeutycznych.

Koszty lanreotydu oraz oktreotydu wyznaczono w oparciu o dane raportowane w aktualnym Obwieszczeniu MZ (dane wykorzystane w wariancie bez RSS) oraz dane raportowane na portalu IkarPro (dane uwzględnione w wariancie z RSS). Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 36.

Tab. 36. Koszt SSA.

Substancja	Cena za mg – dane z Obwieszczenia [PLN]	Cena za mg – dane realne [PLN]	Źródło
Lanreotyd	39,30	29,36	Obwieszczenie MZ, IkarPro - dane za październik 2025
Oktreotyd	59,44	58,88	

Zgodnie z danymi sprzedażowymi dotyczącymi obrotu powyższymi substancjami w ramach katalogu aptecznego wynika, że zdecydowanie większy udział w rynku ma lanreotyd, tj. 98% wobec 2% (dane za styczeń 2026). Podobny udział obserwuje się w przypadku substancji refundowanych w ramach katalogu chemioterapii, gdzie udział określony na podstawie kwoty refundacji wynosi odpowiednio 93% wobec 7%.

Różnice te najprawdopodobniej wynikają ze sposobu podania: produkt Somatuline Autogel może być podawany samodzielnie przez pacjenta, podczas gdy Sandostatin LAR wymaga podania przez wykwalifikowany personel medyczny, co wiąże się z wyższym kosztem jego stosowania i jest mniej wygodną opcją dla pacjenta.

W związku z powyższymi informacjami, w analizie podstawowej przyjęto założenie, że 100% pacjentów stosuje lanreotyd. Natomiast w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz zakładający, że 100% pacjentów stosuje oktreotyd.

2.6.3 Koszt kolejnych linii leczenia

Pacjenci, u których doszło do progresji podczas modelowanej linii leczenia, mogą otrzymać leczenie kolejnej linii. Dla uproszczenia koszty leczenia kolejnych linii obejmują wyłącznie koszty nabycia leczenia oraz koszty jego podania (tj. nie uwzględniano monitorowania specyficznego dla danego leczenia, wykorzystania zasobów ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem kolejnych linii). Koszty te są uwzględniane w modelu jednorazowo, w momencie progresji choroby, i opierają się na odsetku pacjentów, u których oczekuje się wdrożenia leczenia kolejnej linii, rozkładzie oczekiwanych terapii kolejnych linii oraz czasie trwania każdej z tych terapii. Rozkłady i czasy trwania leczenia kolejnych linii zastosowane w modelu nie mają wpływu na efektywność.

W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy przerwą leczenie - zarówno w ramieniu leku kabozantynib, jak i w ramieniu BSC - kontynuują terapię w postaci BSC. W modelu uwzględniono również odsetek pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia. Element ten dotyczy wyłącznie tych linii terapii, w których stosowane są interwencje inne niż BSC (tj. sunitynib, ewerolimus, chemioterapia czy PRRT), dlatego nie omówiono szczegółowo tych danych w niniejszej analizie.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, w Polsce w przypadku kolejnych linii leczenia dostępne jest wyłącznie leczenie objawowe (BSC). W związku z tym zarówno w populacji pNET, jak i epNET przyjęto, że pacjenci otrzymują wyłącznie BSC, przy czym założono, że w ramach tego leczenia stosowany jest w 100% lanreotyd (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 2.6.2). W ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że 100% pacjentów stosuje oktreotyd.

Czas trwania leczenia BSC w ramach kolejnej linii, za autorami modelu przyjęto na poziomie 26,09 tygodni. Powyższą wartość przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu Dasari

2019. Powyższe źródło opierało się na zaawansowanych NET, bez określenia lokalizacji guza pierwotnego, dlatego założono, że czas trwania leczenia jest taki sam we wszystkich populacjach.

W Tab. 37 podsumowano całkowite koszty ponoszone na kolejne linie leczenia.

Tab. 37. Koszt kolejnych linii leczenia.

Ramię	Koszt kolejnej linii leczenia [PLN]
Kabozantynib	22 982,20
BSC	22 982,20

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

W ramach analizy wrażliwości, za autorami modelu uwzględniono scenariusz, w przypadku którego uwzględniono, że pacjenci z ramienia BSC po progresji choroby nie otrzymują żadnego aktywnego leczenia (tj. nie kontynuują stosowania analogów SSA).

2.6.4 Koszt podania leczenia

Koszty podania leczenia uwzględniono jedynie w przypadku oktreotydu, który zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL musi być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny [ChPL Sandostatin LAR]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ refundowany jest również produkt Sandostatin, który także zawiera oktreotyd i może być podawany samodzielnie przez pacjenta. Jednakże, zgodnie z danymi sprzedażowymi, jego udział w rynku wynosi 0%.

Pozostałe leki uwzględnione w analizie stosowane są doustnie (kabozantynib) bądź podawane są samodzielnie przez pacjenta (lanreotyd), w związku z czym nie generują kosztów podania.

Koszt podania oktreotydu szacowano w oparciu o założenie, że wszystkie podania leku realizowane są w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii, którą wyceniono w oparciu o dane raportowane w załączniku do zarządzenia nr 16/2026/DGL Prezesa NFZ. Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Koszty podania leczenia.

Substancja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Kabozantynib	Podanie doustne, brak kosztów podania				
Lanreotyd	Podanie podskórne wykonywane samodzielnie przez pacjenta bądź opiekuna, brak kosztów podania				
Oktreotyd	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000172	313	1,87	585,31

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.6.5 Koszt monitorowania leczenia

Częstość zużycia poszczególnych zasobów przyjęto a autorami modelu, którzy powyższe dane opracowali w oparciu o wyniki badania Casciano 2013.

Casciano 2013 to międzynarodowe (w badaniu brały udział również kraje europejskie, tj. Wielka Brytania, Niemcy, Francja i Włochy) obserwacyjne badanie ankietowe, w którym zebrano dane od lekarzy leczących pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi. Celem pracy było opisanie rzeczywistych wzorców leczenia – jakie terapie są stosowane, jak często wykonuje się wizyty, badania obrazowe, badania laboratoryjne i inne procedury. Autorzy analizowali różnice między krajami oraz między grupami pacjentów, aby określić typową częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych u chorych na NET. Wśród danych raportowanych w Casciano 2013 uwzględniono również informacje dotyczące częstości wykonywania testów biomarkerów. Zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów z Wielkiej Brytanii [NICE 2015], testy biomarkerów nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, dlatego nie zostały uwzględnione w ocenie modelu ekonomicznego.

Częstotliwość wykorzystania zasobów w czterotygodniowym cyklu wyprowadzono na podstawie okresu wyjściowego oraz pierwszego okresu progresji, które odpowiadały odpowiednio stanom PFS i PD. Do obliczenia tych wartości wykorzystano czas obserwacji dla okresu wyjściowego i pierwszego okresu progresji (odpowiednio 13 i 9 miesięcy). Drugi okres progresji pominięto przy wyliczaniu czterotygodniowej częstotliwości dla stanu PD, zakładając, że raportowane wartości prawdopodobnie niedoszacowują rzeczywistego wykorzystania zasobów, ponieważ odzwierciedlają odsetek pacjentów korzystających z danego zasobu, a nie faktyczną częstotliwość jego użycia.

W Tab. 39 podsumowano częstość zużycia poszczególnych zasobów uwzględnionych w analizowanym modelu ekonomicznym. Zużycie poszczególnych zasobów przyjęto takie samo zarówno dla ramienia leku kabozantynib jak i dla ramienia BSC. Zużycie zróżnicowano w zależności od populacji, tj. pNET i epNET oraz od stanu zdrowia.

Założenie to opiera się na kilku przesłankach klinicznych oraz metodologicznych:

- Na podstawie dostępnych wytycznych oraz opinii ekspertów przyjęto, że schemat monitorowania i zakres rutynowej opieki medycznej u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi (pNET i epNET) są przede wszystkim determinowane charakterystyką choroby oraz stanem klinicznym pacjenta. Chociaż część rekomendacji klinicznych wskazuje, że częstość kontroli może być dostosowywana również do rodzaju stosowanej terapii, brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających istotnie odmienne, ustandaryzowane schematy follow-up wynikające wyłącznie z zastosowania leku kabozantynib w porównaniu z opieką podtrzymującą (BSC). W związku z tym w modelu przyjęto, że podstawowe elementy rutynowej opieki (wizyty kontrolne, badania diagnostyczne, standardowe procedury medyczne) są zbliżone w obu ramionach terapeutycznych [Hofland 2023].
- Różnice między populacjami pNET i epNET, a także między poszczególnymi stanami zdrowia, zostały w modelu odzwierciedlone poprzez zróżnicowane założenia dotyczące wykorzystania zasobów medycznych. Pozwala to uchwycić specyficzny

przebieg kliniczny i naturalną historię choroby w obu populacjach oraz zapewnia spójność porównań między ramionami leku kabozantynib i BSC.

- Potencjalne różnice w częstości interwencji wynikających ze stosowania leku kabozantynib, w szczególności w zakresie leczenia zdarzeń niepożądanych, zostały uwzględnione odrębnie w modelu. Dzięki temu zwiększone wykorzystanie zasobów związane z toksycznością leczenia nie jest pomijane, co minimalizuje ryzyko niedoszacowania kosztów terapii przy jednoczesnym utrzymaniu założenia o porównywalnych kosztach rutynowej opieki w obu ramionach.

Tab. 39. Zużycie poszczególnych zasobów w zakresie monitorowania leczenia na cykl.

Stan zdrowia	Tomografia komputerowa	Hospitalizacja	Badanie laboratoryjne	Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*	USG	Wizyta u lekarza specjalisty
pNET						
Przed progresją	0,11	0,04	0,07	0,05	0,06	0,25
Po progresji	0,15	0,06	0,08	0,05	0,05	0,31
epNET						
Przed progresją	0,13	0,03	0,05	0,05	0,05	0,21
Po progresji	0,16	0,06	0,06	0,04	0,05	0,28

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; * Za autorami modelu w zakresie innych badań obrazowych uwzględniono rezonans magnetyczny, scyntygrafię oraz pozytonową tomografię emisyjną.

Koszt poszczególnych zasobów oszacowano w oparciu o dane NFZ. W Tab. 41 podsumowano dane kosztowe uwzględnione w modelu w zakresie kosztów monitorowania leczenia.

Tab. 40. Koszty poszczególnych świadczeń uwzględnionych w ramach monitorowania leczenia.

Świadczenie	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Źródło
Tomografia komputerowa	5.03.00.0000071 TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	350	1,49	521,50	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ
Hospitalizacja	K57 - Guzy neuroendokrynne	4 831	1,86	8 985,66	Zarządzenie nr 14/2026/DSOZ
Badania laboratoryjne, ultrasonografia**	5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,86	139,13	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ
Wizyta u specjalisty	5.30.00.0000012 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,86	81,62	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ
Inne badania obrazowe	5.03.00.0000079 MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	757	1,49	1 127,93	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ
	5.10.00.0000103 pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795	1,76	4 919,20	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ
	5.03.00.0000012 scyntygrafia narządowa (nie dotyczy tarczycy)	259	1,68	435,12	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ

Świadczenie	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Źródło
	Średnia			2 160,75	-

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

** Założono, że badania laboratoryjne oraz USG będą rozliczane w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej. W praktyce klinicznej pacjent zwykle pojawia się raz, a badania są wykonywane w jednym epizodzie. Przyjęcie powyższego założenia minimalizuje ryzyko podwójnego naliczania kosztów.

Koszty wykorzystania zasobów dla stanów PFS i PD obliczano poprzez pomnożenie jednostkowego kosztu każdego zasobu przez odpowiednią częstotliwość jego wykorzystania w danym stanie zdrowia. W Tab. 41 podsumowano całkowite koszty ponoszone na monitorowanie pacjentów.

Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów na cykl modelu.

Populacja	Monitorowanie przed progresją choroby [PLN]	Monitorowanie po progresji choroby [PLN]
pNET	518,59	758,18
epNET	470,30	705,93

pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

2.6.6 Koszt opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej uwzględniane są jako jednorazowy koszt w cyklu, w którym następuje zgon.

Pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 65% oraz 35% na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 5/2025/V Rady Narodowego Funduszu Zdrowia – sprawozdanie za II kwartał 2025 roku.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2025/DSOZ. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 5/2025/V. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
	15.4180.021.02	punkt	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	7,19

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia wa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarym			Żywnienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarym	5.15.00.0000235	9,02
			Kompletne żywienie pozajelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarym	5.15.00.0000236	10,84
Średnia					9,02
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,08
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum domowego					65%
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego					35%
Liczba dni w hospicjum domowym					88
Liczba dni w hospicjum stacjonarym					34
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					126,21
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarym [PLN]					1 073,43
Całkowity koszt ponoszony na opiekę terminalną [PLN]					20 214,04

2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ odsetka pacjentów) zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) 3+ stopnia, doświadczanych przez pacjentów przyjmujących kabozantynib lub technologie opcjonalne. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.4. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów oraz dane przedstawione w załączniku 1 do zarządzenia Nr 14/2026/DSOZ.

Koszty zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w modelu na podstawie modelowanego czasu leczenia (ToT). Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obliczono jako koszt na czterotygodniowy cykl. Wskaźnik ten został wyprowadzony na podstawie średniego czasu obserwacji w badaniu CABINET, a także prawdopodobieństwa wystąpienia każdego zdarzenia niepożądanego (patrz rozdział 2.4).

W modelu nie uwzględniono kosztów następujących zdarzeń niepożądanych: nieprawidłowości w wynikach badań krwi, pomimo że wystąpiły one u powyżej 5% pacjentów. Związane jest to z faktem, że najczęściej nie wymagają one specyficznego leczenia, a koszty ponoszone na ich leczenie zostały już uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia (m.in. regularne wykonywanie badań laboratoryjnych).

W Tab. 43 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP. Założono, że wszystkie zdarzenia wymagające hospitalizacji, zostaną wyleczone w trakcie jej trwania. Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia założono, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę, tj. uwzględniono koszt świadczenia W11 – świadczenia specjalistyczne 1-go typu – na podstawie informacji raportowanych w zarządzeniu

103/2025/DSOZ, załącznik 2. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych w ramach kosztów ich leczenia uwzględniono jedynie koszty ponoszone na hospitalizację, zgodnie z informacjami zawartymi w zarządzeniu nr 14/2026/DSOZ.

Tab. 43. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2024 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Zmęczenie	Wizyta u lekarza specjalisty	n.d.	44	1,86	81,62
Biegunka	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	n.d.	3 005	1,86	5 589,30
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze odporne i wtórne	566	5 725	1,86	5 527,36
	E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	782	3 836	1,86	
	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż	36 809	2 911	1,86	
Zapalenie jamy ustnej	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	n.d.	1 329	1,86	2 471,94
Zespół ręka-stopa (zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej)	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	n.d.	1 611	1,86	2 996,46
Nudności	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	n.d.	3 005	1,86	5 589,30
Wymioty	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	n.d.	3 005	1,86	5 589,30
Nieprawidłowości w wynikach badań krwi	Brak kosztów leczenia	n.d.	n.d.	n.d.	0
Niedrożność jelita cienkiego	F46 Choroby jamy brzusznej	n.d.	2 452	1,86	4 560,72
Zator	D16 Zator płucny	n.d.	4 815	1,86	8 955,90

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

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

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

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości – zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 44. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- czas trwania leczenia;
- wartości użyteczności;
- przerwy w dawkowaniu leku kabozantynib;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia, tj. modele parametryczne dla krzywej OS, PFS, TTD, sposób modelowania dla ramienia BSC;
- kolejne linie leczenia;
- definicja BSC;
- horyzont analizy.

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

Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B	Czas leczenia	TTD	PFS	W analizie podstawowej czas leczenia oparto na danych dotyczących czasu do przzerwania leczenia (TTD) z odpowiednich ramion badania CABINET. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie krzywej PFS, rozdział 2.3
C1	Wartości użyteczności	pNET PF: 0,819 PD: 0,650 epNE PF: 0,731 PD: 0,580 Uwzględnienie dekrementów użyteczności dla ASEs	pNET PF: 0,819 PD: 0,612 epNE PF: 0,731 PD: 0,612	Alternatywne źródła wartości użyteczności, rozdział 2.5
C2			pNET PF: 0,819 PD: 0,804 epNE PF: 0,731 PD: 0,682	
C3			pNET PF: 0,819 PD: 0,790 epNE PF: 0,731 PD: 0,740	
C4			pNET PF: 0,771 PD: 0,612 epNE PF: 0,771 PD: 0,612	
C5			pNET PF: 0,805 PD: 0,790 epNE PF: 0,793 PD: 0,740	
C6			Brak dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	
D	Przerwy w dawkowaniu leku kabozantynib	Tak	Nie	Uwzględnienie przerw w dawkowaniu zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu CABINET, rozdział 2.6.1.
E1	Dopasowanie modeli parametrycznych do ramienia leku kabozantynib	Populacja pNET: OS: Wykładniczy PFS: Log-normalny TTD: Wykładniczy	Model konserwatywny OS: Wykładniczy PFS: Gompertza TTD: Weibulla	W analizie podstawowej uwzględniono model najlepiej dopasowany, w analizie wrażliwości testowano wariant konserwatywny, rozdział 2.3
E2		Populacja epNET: OS: Log-logistyczny PFS: Log-normalny TTD: Wykładniczy	Model konserwatywny OS: Weibulla PFS: Weibulla TTD: Gompertza	
F1	Dane z zakresu skuteczności dla BSC	OS: oparte na HR, z uwzględnieniem korekty <i>crossover</i>	OS oparty na HR dla IITT, bez uwzględnienia korekty <i>crossover</i>	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F2		PFS: oparty na HR TTD: oparty na HR	OS oparty na krzywej, bezpośrednie dane z badania CABINET, model najlepiej dopasowany: pNET: Wykładniczy epNE: Weibulla	W analizie podstawowej uwzględniono wartości HR odniesione do krzywej leku kabozantynib, w analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła, rozdział 2.3
F3			PFS oparty na krzywej, bezpośrednie dane z badania CABINET, model najlepiej dopasowany: pNET: Log-normalny epNE: Log-normalny	
F4			TTD oparty na krzywej, bezpośrednie dane z badania CABINET, model najlepiej dopasowany: pNET: Weibulla epNE: Log-logistyczny	
F5			OS, PFS i TTD oparte na krzywej, bezpośrednie dane z badania CABINET, modele najlepiej dopasowane	
F6			Model konserwatywny w pNET: OS: Weibulla PFS: Gompertza TTD: Gompertza	
F7			Model konserwatywny w epNET: OS: Weibulla PFS: Weibulla TTD: Weibulla	
G	Kolejne linie leczenia	Pacjenci po progresji w ramieniu BSC otrzymują nadal BSC	Brak kolejnych linii leczenia po progresji w ramieniu BSC	Scenariusz przyjęty za autorami modelu, rozdział 2.6.3
H1	BSC stosowane razem z lekiem kabozantynib oraz jako komparator	100% lanreotyd	100% oktreotyd	Z danych sprzedażowych NFZ wynika, że znikoma ilość pacjentów stosuje oktreotyd, dlatego w analizie podstawowej koszt BSC uwzględniono jako koszt lanreotydu, w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie oktreotydu, rozdział 2.6.2 i 2.6.3
H2				
H3				
H4				
I	Horyzont analizy	Dożywotni	5 lat	W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont najbardziej zbliżony do czasu trwania obserwacji w badaniu CABINET, rozdział 1.6

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); DIC – *Deviance Information Criterion*; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*); pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce D13 w arkuszu *PSA Results*): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 244 821 PLN/QALY).

W Tab. 45 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 20% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 45. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Log-normalny	Dane demograficzne, wartości HR
Beta	Wartości użyteczności, odsetek pacjentów stosujących BSC, odsetek pacjentów stosujących kolejne linie leczenia, Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych
Gamma	Koszt substancji stosowanych w ramach BSC, koszt podania leczenia, czas trwania kolejnych linii leczenia, koszt opieki terminalnej, koszt i zużycie poszczególnych świadczeń uwzględnionych w zakresie monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Choleskiego	Parametry uwzględnione w zakresie poszczególnych rozkładów

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

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

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

Natomiast w przypadku przypisania BSC skuteczności połączenia kabozantynib + BSC oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla połączenia kabozantynib + BSC, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.9.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej, tj. opracowania dotyczącego zastosowania leczenia lekiem kabozantynib w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego.

Wnioskodawca dostarczył jedną pracę z zakresu efektywności praktycznej. Przy czym dane raportowane w powyższej pracy nie zawierały długoterminowych wyników, które umożliwiłyby wykonanie walidacji modelu. Zidentyfikowana praca [Schnell 2024], potwierdziła efektywność stosowania leku kabozantynib we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe wyniki omówiono w dokumencie analizy klinicznej [AEK Cabometyx].

Walidacja przeprowadzona przez autorów modelu

W porównaniu z dotychczasowymi badaniami RCT w NET, populacja badania CABINET charakteryzuje się wieloma odmiennymi cechami. Pacjenci uczestniczący w CABINET mieli średni czas trwania choroby przed randomizacją wynoszący 5-10 lat oraz medianę wieku od 59,5 do 66 lat, zależnie od podgrupy i ramienia badania. Wszyscy uczestnicy przeszli progresję w trakcie wcześniejszego leczenia, mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła dwie, a znaczny odsetek pacjentów otrzymał trzy lub więcej linii terapii (epNET: 25%; pNET: 47%).

Z tego względu, pozyskano opinię kliniczną (eksperti z Wielkiej Brytanii, [NICE 2025]) w celu oceny wiarygodności ekstrapolacji długoterminowych dla populacji CABINET. Wykorzystano również zewnętrzne dane rzeczywiste jako źródło porównawcze, przy czym różnice pomiędzy populacjami RWE a CABINET zostały zidentyfikowane i omówione.

Dane ze świata rzeczywistego

W celu dalszej walidacji ekstrapolacji wyników OS w CABINET, autorzy modelu przeanalizowali dane z wcześniejszych ocen HTA dotyczących NET oraz dane długoterminowe ze świata rzeczywistego.

W przeglądzie literatury odnaleziono niewiele informacji o długoterminowym przeżyciu – najczęściej raportowano mediany OS i PFS, a nie odsetki przeżycia w określonych punktach czasowych. Ponadto ze względu na różnice w liniach terapii dane te miały ograniczoną użyteczność jako punkt porównawczy dla populacji CABINET.

Jednak jedno badanie rzeczywistej praktyki wykazało, że przeżycie powyżej 12 lat jest możliwe u pacjentów z zaawansowanym pNET intensywnie leczonych wcześniej chemioterapią i poddawanych terapii 177Lu-dotatate. Około 20% pacjentów przeżyło >12 lat, a ok. 5% pozostawało bez progresji po 12 latach [Fröss-Baron 2021]. Pacjenci w tym badaniu byli nieco młodszy (średni wiek 57,1 lat, zakres 29-79) niż w populacji CABINET pNET (średnio 60,2 lat, zakres 29-79), a średni czas od diagnozy był krótszy (36 vs 57-112 miesięcy). Ponadto w CABINET nie wszyscy pacjenci z pNET otrzymali wcześniej chemioterapię (69% w ramieniu kabozantynib i 58% w placebo). Niemniej fakt, że tak duża część intensywnie leczonych pacjentów przeżyła >12 lat, sugeruje, że podobne wyniki mogą być osiągalne również u części wspólnej z populacją CABINET.

W zakresie danych z wcześniejszych analiz HTA odnaleziono także zgłoszenie firmy Novartis do NICE dotyczące ewerolimusu, w którym na podstawie danych amerykańskiego rejestru danych o nowotworach wykazano 15-letnie przeżycie na poziomie 6% w pNET oraz 5% w NET przewodu pokarmowego/płuca. Dane te mają jednak ograniczoną porównywalność z CABINET – pacjenci z amerykańskiego rejestru danych o nowotworach byli obserwowani od diagnozy (a więc ich przeżycie byłoby krótsze), obejmowali wszystkie stopnie złośliwości (CABINET ogranicza się do guzów dobrze i średnio zróżnicowanych), a dane sięgały 1973 roku, co nie oddaje poprawy wyników leczenia w ostatnich dekadach.

Pomimo ograniczonej dostępności zewnętrznych danych, dojrzałość danych o przeżyciu w CABINET była stosunkowo wysoka – zmarło 48% pacjentów z epNET i 34% z pNET, co stanowi solidną podstawę do ekstrapolacji OS. Podobnie w przypadku PFS – progresję odnotowano odpowiednio u 55% i 66% pacjentów.

Podsumowując, choć zewnętrzne źródła danych są ograniczone, dostępne dowody sugerują, że realistyczne jest założenie, iż pewien odsetek pacjentów CABINET przeżyje ponad 15 lat.

Dane ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii [NICE 2025]

Opinia ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii wskazywała, że długotrwałe przeżycie po leczeniu lekiem kabozantynib jest możliwe u części pacjentów. Oszacowano, że 19,2% oraz 10,8% pacjentów z pNET będzie żyło odpowiednio 10 i 15 lat po leczeniu lekiem kabozantynib, w porównaniu z 6,0% i 2,0% po leczeniu BSC. Wyniki te są ogólnie zgodne z danymi RWE dotyczącymi pacjentów z NET (patrz dane opisane powyżej, dane z badania Fröss-Baron 2021).

Opinia ekspertów klinicznych sugerowała, że mniejsza część pacjentów z epNET osiągnie długotrwałe przeżycie – oszacowano 10,5% oraz 3,5% przeżycia odpowiednio po 10 i 15 latach po leczeniu lekiem kabozantynib, w porównaniu z 3,8% i 1,5% po BSC. Odzwierciedla to gorsze rokowanie tej populacji pacjentów.

W przypadku pNET krzywa wykładnicza została uznana za najbardziej odpowiednią do analizy podstawowej, ponieważ przewidywane przeżycie było zgodne z szacunkami wszystkich klinicystów dla BSC oraz wszystkich - z wyjątkiem 15-letniego oszacowania przeżycia dla leku kabozantynib. Przewidywane przeżycie według krzywej wykładniczej znajduje się poniżej najniższego uznanego za prawdopodobny oszacowania ekspertów na 15 lat dla leku kabozantynib, co czyni ten wybór konserwatywnym. Krzywa ta charakteryzowała się również najlepszym dopasowaniem statystycznym według AIC i BIC, odpowiednim profilem hazardu i akceptowalnym wizualnym dopasowaniem do krzywej KM.

Model log-logistyczny został uznany za najbardziej odpowiedni (dla epNET), ponieważ przewidywane przeżycie było zgodne ze wszystkimi oszacowaniami klinicystów dla leku kabozantynib oraz wszystkimi – z wyjątkiem oszacowania przeżycia 10-letniego dla BSC. Model log-logistyczny osiągnął także najlepsze dopasowanie statystyczne według AIC i BIC, odpowiedni profil hazardu oraz akceptowalne dopasowanie wizualne do krzywej KM.

Dane podsumowano w Tab. 46.

Tab. 46. Kliniczne i parametryczne szacunki przeżycia całkowitego (OS) dla leku kabozantynib i BSC.

Kategoria	Krzywa	OS 5 lat	OS 10 lat	OS 15 lat
pNET				
Kabozantynib				
Średnie oszacowania klinicystów	Dolna granica	24,1%	13,4%	6,8%
	Najbardziej prawdopodobna	36,0%	19,2%	10,8%
	Górna granica	44,0%	23,6%	15,0%
Ekstrapolacje	Wykładnicza	37,3%	13,9%	5,1%
	Weibull	30,1%	5,9%	0,9%
	Log-logistyczna	35,6%	17,2%	10,4%
	Log-normalna	39,5%	21,5%	13,6%
	Gamma uogóln.	32,3%	9,3%	2,7%
	Gompertz	27,6%	1,0%	0,0%
BSC				
Średnie oszacowania klinicystów	Dolna granica	11,0%	2,8%	0,5%
	Najbardziej prawdopodobna	20,0%	6,0%	2,0%
	Górna granica	27,8%	9,8%	2,8%
Krzywa leku kabozantynib + HR	Wykładnicza	26,2%	6,9%	1,8%
	Weibull	19,6%	2,1%	0,2%
	Log-logistyczna	24,6%	9,1%	4,6%
	Log-normalna	28,3%	12,4%	6,7%
	Gamma uogóln.	21,6%	4,0%	0,8%
	Gompertz	17,4%	0,2%	0,0%
epNET				
Kabozantynib				
Średnie oszacowania klinicystów	Dolna granica	12,3%	6,0%	1,0%
	Najbardziej prawdopodobna	21,1%	10,5%	3,5%
	Górna granica	24,0%	13,8%	4,7%
Ekstrapolacje	Wykładnicza	17,4%	3,0%	0,5%
	Weibull	9,4%	0,3%	0,0%
	Log-logistyczna	17,2%	6,4%	3,5%
	Log-normalna	19,2%	6,8%	3,2%
	Gamma uogóln.	13,6%	2,1%	0,4%
	Gompertz	7,6%	0,0%	0,0%

Kategoria	Krzywa	OS 5 lat	OS 10 lat	OS 15 lat
BSC				
Średnie oszacowania klinicystów	Dolna granica	5,8%	2,0%	0,5%
	Najbardziej prawdopodobna	10,8%	3,8%	1,5%
	Górna granica	15,5%	6,8%	2,3%
Krzywa leku kabozantynib + HR	Wykładnicza	6,7%	0,4%	0,0%
	Weibull	2,6%	0,0%	0,0%
	Log-logistyczna	6,6%	1,4%	0,5%
	Log-normalna	7,8%	1,6%	0,5%
	Gamma uogóln.	4,6%	0,3%	0,0%
	Gompertz	1,9%	0,0%	0,0%

NET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

2.9.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, w których oceniano Cabometyx® (kabozantynib) stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów: NICE 2025 i PBAC 2025. Wyniki raportowane w dokumencie PBAC były zaczerpnięte, więc w ramach niniejszej walidacji odwołano się głównie do wyników raportowanych w NICE.

W zidentyfikowanej analizie wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib jest droższe od leczenia samym BSC, ale wiąże się z przyrostem QALY. W ramach analizy (wyniki odnoszą się do Wielkiej Brytanii) otrzymano współczynnik ICER równy 24 815 GBP/QALY dla populacji pNET oraz 15 419 GBP/QALY dla populacji epNET. Wartości ICUR mieściły się poniżej progu opłacalności przyjętego w Wielkiej Brytanii, tj. 30 000 GBP/QALY. Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

W zidentyfikowanej analizie ekonomicznej uwzględniono model analizowany również w ramach niniejszej oceny. Komisja oceniająca model zgłosiła do niego kilka uwag:

Modele przeżycia (PFS).

Komisja uznała, że dla PFS, w obu ramionach leczenia, jako model parametryczny należy zastosować model Weibulla (zarówno dla ramienia leku kabozantynib, jak i ramienia BSC). Przy czym sama zaznaczyła, że wybór modelu dopasowanego do PFS a niewielki wpływ na ostateczne wyniki analizy. Przy uwzględnieniu danych rekomendowanych przez komisję, wartość współczynnika ICUR wzrasta o około 5%.

Uwagi dotyczące ekstrapolacji OS.

Uwagi odnosiły się do jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości uwzględnionego we wniosku NICE (2025). Scenariusz ten nie został włączony do niniejszej analizy, w związku z czym uwagi komisji nie mają zastosowania w jej kontekście.

Uwagi dotyczące zastosowanych wartości użyteczności.

Komisja sugerowała, aby w analizie podstawowej wykorzystać wartości użyteczności dla stanu bez progresji na podstawie publikacji Swinburn (dane te zostały uwzględnione

w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości) oraz wartości dla stanu po progresji choroby z badania RADIANT-4. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów modelu, dane z RADIANT-4 dotyczą inaczej zdefiniowanej populacji niż populacja uwzględniona we wniosku – obejmują wyłącznie pacjentów z нефункциональными epNET. Z tego powodu zdecydowano się nie uwzględniać ich w analizie podstawowej.

Uwagi dotyczące stosowania SSA.

Model zakładał, że jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny (SSA) kończy się w tym samym momencie co leczenie lekiem kabozantynib. Czas trwania terapii SSA w ramieniu BSC został dostosowany do czasu zaprzestania stosowania placebo w badaniu CABINET.

EAG uznał to podejście za niespójne z opiniami klinicznymi. Wskazano, że brak jest uzasadnienia klinicznego dla przerywania jednoczesnego stosowania SSA wraz z zakończeniem leczenia systemowego, ponieważ SSA są stosowane w celu kontroli objawów. Zwrócono również uwagę, że czas do zaprzestania placebo w CABINET nie jest odpowiedni do szacowania czasu stosowania SSA w ramieniu BSC – większość pacjentów przerywa SSA dopiero rozpoczynając kolejne leczenie systemowe.

W związku z tym EAG preferował modelowanie stosowania SSA od momentu wyjściowego aż do śmierci. Eksperci kliniczni z Wielkiej Brytanii wskazali, że stosowanie SSA jest zmienne i zależne m.in. od funkcjonalnego charakteru choroby. Podkreślili, że SSA są często kontynuowane po progresji, zwłaszcza w przypadku NET funkcjonalnych, gdzie odgrywają rolę w kontroli objawów.

Powyższe ograniczenie nie dotyczy niniejszej analizy, w której założono, że po przerwaniu leczenia 100% pacjentów kontynuuje leczenie BSC (zarówno z ramienia leku kabozantynib jak i z ramienia BSC).

Uwagi dotyczące leczenia kolejnych linii.

Uwagi te nie dotyczą niniejszego wniosku. W niniejszej analizie uwzględniono podejście specyficzne dla wnioskowanego wskazania oraz warunków polskiej praktyki klinicznej.

3 Wyniki

Wyniki przedstawiono z podziałem na lokalizację guza – oddzielnie analizowano przypadki o lokalizacji trzustkowej (pNET) oraz pozatrzustkowej (epNET). Taki sposób prezentacji wyników był uzasadniony zarówno charakterystyką kliniczną choroby, jak i sposobem raportowania danych w głównym badaniu zidentyfikowanym dla leku kabozantynib (badanie CABINET).

Rozdzielenie analiz pozwalało na:

- odzwierciedlenie istotnych różnic biologicznych i klinicznych pomiędzy guzami pNET a epNET, które mogą wpływać na naturalny przebieg choroby, odpowiedź na leczenie oraz rokowanie;
- uwzględnienie odmienności w parametrach wyjściowych pacjentów, takich jak wiek, stan sprawności, proporcje płci czy wartości użyteczności – parametry te były raportowane osobno dla obu subpopulacji w badaniu CABINET;
- wierne odwzorowanie danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ hazardy progresji i zgonu różniły się pomiędzy pNET i epNET, co przekładało się na odmienne wartości PFS i OS w każdej subpopulacji;
- precyzyjniejsze oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych, zwłaszcza że czas trwania leczenia (TTD) oraz wskaźniki wykorzystania zasobów mogły różnić się pomiędzy populacjami;
- zwiększenie wiarygodności wyników analizy ekonomicznej, ponieważ łączenie populacji o istotnie różnych charakterystykach mogłoby prowadzić do uśrednienia efektów i zatarcia rzeczywistych różnic obserwowanych w badaniach klinicznych.

W wariancie bez RSS, po stronie technologii opcjonalnej uwzględniono ceny raportowane w Obwieszczeniu MZ. Natomiast w wariancie z RSS, po stronie technologii opcjonalnej zastosowano ceny rzeczywiste (opcja w modelu: własne obliczenia/dane z RSS).

3.1 Guzy neuroendokryne trzustkowe

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 47 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie lekiem kabozantynib + BSC jest droższe od leczenia samym BSC o 263 863 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,83 i przyrostem LY o 1,02.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 317 955 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W przypadku uwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto obliczona dla leku kabozantynib (Cabometyx®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej

technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 14 668 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED].

Tab. 47. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + BSC vs BSC, pNET.

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib vs BSC
Efekty (QALY)	3,06	2,23	0,83
Efekty (LY)	4,38	3,36	1,02
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	346 074	82 211	263 863
Koszt leku [PLN]	245 352	-	245 352
Koszt BSC [PLN]	32 920	11 785	21 136
Koszt podania leczenia [PLN]	-	-	-
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	1 681	160	1 522
koszt monitorowania leczenia [PLN]	36 344	30 628	5 716
Koszt kolejnych linii leczenia [PLN]	13 154	22 108	-8 954
Koszt opieki terminalnej[PLN]	16 622	17 530	-909
ICUR [PLN/QALY]	n.d	n.d	317 955
Progowa CZN dla leku kabozantynib (dla ICUR) [PLN]	14 668	n.d	n.d
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt BSC [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt monitorowania leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnych linii leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki terminalnej[PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa CZN dla leku kabozantynib (dla ICUR) [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib vs BSC
-----------	--------------------	-----	---------------------

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

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie lekiem kabozantynib + BSC pozostaje droższe od leczenia samym BSC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,31 (scenariusz F1, w którym testowano modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover, wyniki ITT) do 1,03 (scenariusz A, w którym testowano brak dyskontowania kosztów i efektów).

W przypadku nieuwzględnienia RSS, w ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, dla większości scenariuszy oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności (wyjątek stanowią scenariusze: B, F1, F2, F5, F6, I).

Najniższą wartość współczynnika ICUR: 268 308 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza A (brak dyskontowania kosztów i efektów). Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 816 440 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza F1 (modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover).

Cena progowa leku kabozantynib wahała się od 5 263 PLN (scenariusz F1) do 17 620 PLN (scenariusz A) w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz od [REDACTED] [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku 6 spośród 20 testowanych scenariuszy (scenariusze: A, B, F1, F2, F5, I) w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz w 8 spośród 20 testowanych scenariuszy (scenariusze: A, B, F1, F2, F5, F6, G, I) w wariancie uwzględniającym RSS otrzymano wartości współczynnika ICUR różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 10%. Podsumowując do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: dyskontowanie kosztów i efektów, testowanie alternatywnych metod modelowania skuteczności w ramieniu BSC (tj. przede wszystkim modelowanie OS bez uwzględnienia korekty *crossover*) oraz krótszy horyzont czasowy.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC przedstawiono w Tab. 48 i Tab. 49.

Tab. 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Podstawowy	346 074	82 211	263 863	3,06	2,23	0,83	317 955	-	14 668
Scenariusz A (Brak dyskontowania)	365 493	89 743	275 751	3,49	2,46	1,03	268 308	-15,61%	17 620
Scenariusz B (Czas leczenia = PFS)	502 273	84 630	417 642	3,06	2,23	0,83	504 353	58,62%	8 532
Scenariusz C1 (Wartości użyteczności, CABINET + Swinburn – użyteczność dla PD)	346 074	82 211	263 863	2,96	2,12	0,84	315 921	-0,64%	14 772
Scenariusz C2 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – dekrementy dla PD)	346 074	82 211	263 863	3,49	2,68	0,81	326 431	2,67%	14 249
Scenariusz C3 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – użyteczność dla PD)	346 074	82 211	263 863	3,45	2,64	0,81	325 655	2,42%	14 287
Scenariusz C4 (Wartości użyteczności, Swinburn)	346 074	82 211	263 863	2,88	2,10	0,78	337 825	6,25%	13 719
Scenariusz C5 (Wartości użyteczności, ERASMUS)	346 074	82 211	263 863	3,43	2,63	0,79	332 129	4,46%	13 979
Scenariusz C6 (Brak dekrementu użyteczności dla AEs)	346 074	82 211	263 863	3,07	2,23	0,83	316 816	-0,36%	14 726
Scenariusz D (Brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib)	366 545	82 211	284 334	3,06	2,23	0,83	342 623	7,76%	13 539
Scenariusz E1 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w pNET: OS (Wykładniczy), PFS (Gompertza), TTD (Weibulla))	343 588	82 157	261 432	3,02	2,23	0,79	331 245	4,18%	13 976
Scenariusz E2 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Gompertza))	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz F1 (Modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover, wyniki ITT)	346 074	90 269	255 805	3,06	2,75	0,31	816 440	156,78%	5 263
Scenariusz F2 (Modelowanie OS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	346 074	89 705	256 369	3,06	2,71	0,35	731 357	130,02%	5 942
Scenariusz F3 (Modelowanie PFS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	346 074	82 158	263 916	3,06	2,24	0,83	319 093	0,36%	14 610
Scenariusz F4 (Modelowanie TTD dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	346 074	83 329	262 745	3,06	2,23	0,83	316 601	-0,43%	14 757
Scenariusz F5 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	346 074	90 517	255 557	3,06	2,71	0,35	734 975	131,16%	5 951

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz F6 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w pNET: OS (Weibulla), PFS (Gompertza), TTD (Gompertza)))	346 074	90 879	255 195	3,06	2,64	0,42	606 457	90,74%	nie dotyczy
Scenariusz F7 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Weibulla))	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	5 951
Scenariusz G (Koleje linie leczenia: brak leczenia po BSC)	346 074	60 103	285 971	3,06	2,23	0,83	344 595	8,38%	12 912
Scenariusz H1 (BSC = 100% oktreotyd, pNET)	329 688	76 346	253 343	3,06	2,23	0,83	305 278	-3,99%	15 504
Scenariusz H2 (BSC = 100% oktreotyd, epNET)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz H3 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, pNET)	339 527	71 207	268 319	3,06	2,23	0,83	323 325	1,69%	14 314
Scenariusz H4 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, epNET)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz I (Horyzont analizy = 5 lat)	328 425	72 260	256 165	2,21	1,78	0,42	603 831	89,91%	7 330

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*); PD – progresja choroby.

Tab. 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz A (Brak dyskontowania)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz B (Czas leczenia = PFS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C1 (Wartości użyteczności, CABINET + Swinburn – użyteczność dla PD)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C2 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – dekrementy dla PD)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C3 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – użyteczność dla PD)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz C4 (Wartości użyteczności, Swinburn)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C5 (Wartości użyteczności, ERASMUS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C6 (Brak dekrementu użyteczności dla AEs)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D (Brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w pNET: OS (Wykładniczy), PFS (Gompertza), TTD (Weibulla))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Gompertza))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F1 (Modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover, wyniki ITT)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F2 (Modelowanie OS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F3 (Modelowanie PFS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F4 (Modelowanie TTD dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F5 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F6 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w pNET: OS (Weibulla), PFS (Gompertza), TTD (Gompertza)))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F7 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Weibulla))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (Koleje linie leczenia: brak leczenia po BSC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H1 (BSC = 100% oktreotyd, pNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H2 (BSC = 100% oktreotyd, epNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

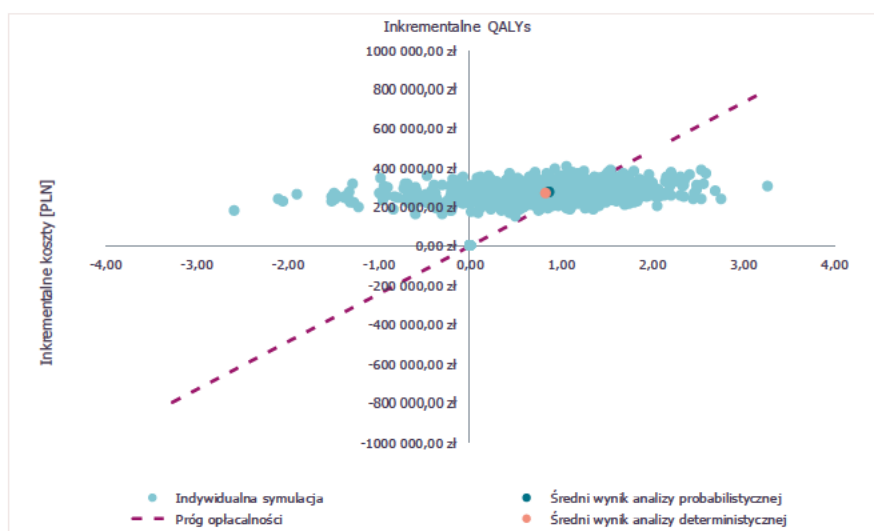
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz H3 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, pNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H4 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, epNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz I (Horyzont analizy = 5 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*); PD – progresja choroby.

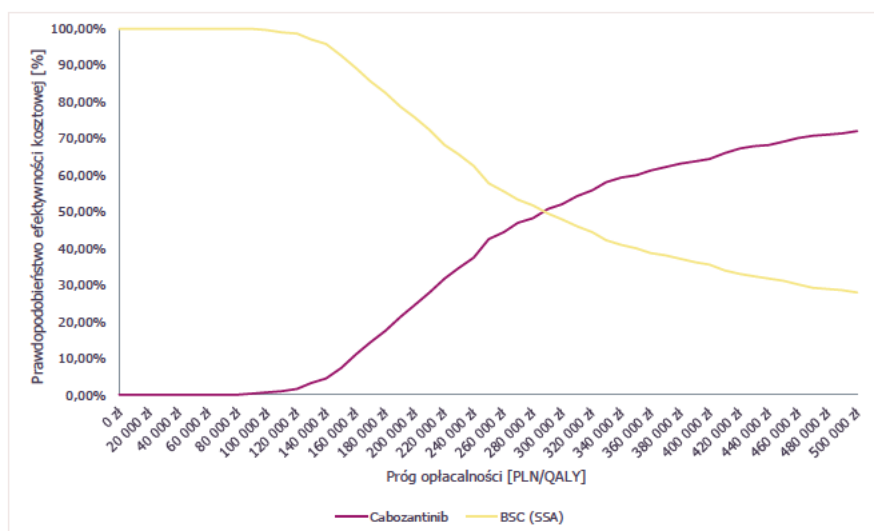
3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 8 i Rys. 9 w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 10 i Rys. 11 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie lekiem kabozantynib + BSC jest zawsze droższe od leczenia samym BSC, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie lekiem kabozantynib + BSC w porównaniu z leczeniem samym BSC jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 40% w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz 70% w przypadku uwzględnienia RSS.

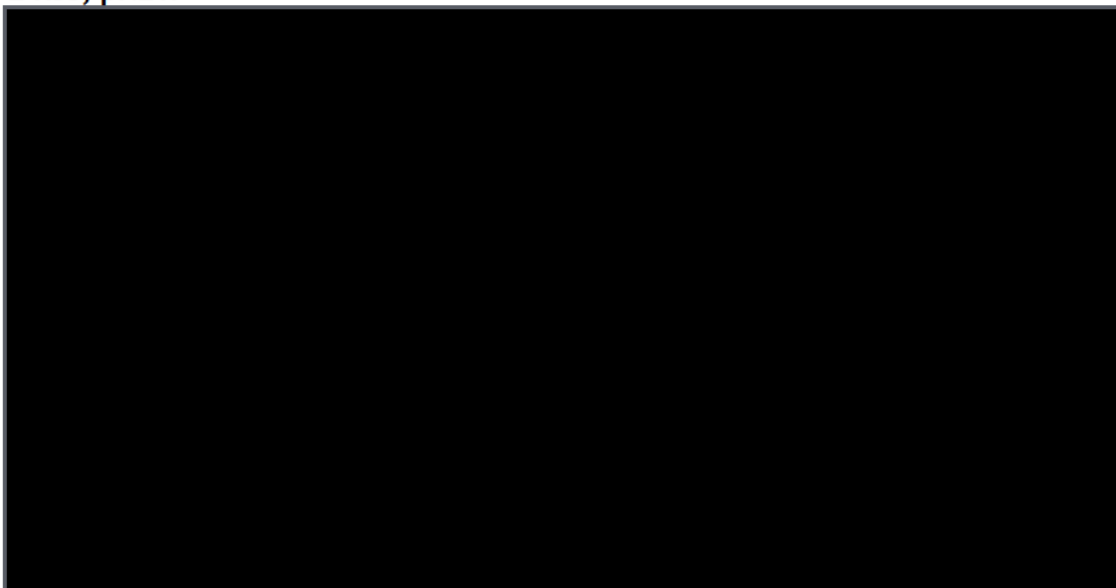
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.



Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.



Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET.



Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET.



3.2 Guzy neuroendokrynnne pozatrzustkowe

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 50 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie lekiem kabozantynib + BSC jest droższe od leczenia samym BSC o 176 015 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,70 i przyrostem LY o 1,11.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 252 660 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. W przypadku uwzględnienia RSS

uzyskany ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto obliczona dla leku kabozantynib (Cabometyx®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 18 835 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i █████ w przypadku uwzględnienia RSS.

Tab. 50. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + BSC vs BSC, epNET.

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib vs BSC
Efekty (QALY)	1,82	1,12	0,70
Efekty (LY)	2,95	1,84	1,11
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	244 150	68 135	176 015
Koszt leku [PLN]	162 710	-	162 710
Koszt BSC [PLN]	28 370	16 323	12 047
Koszt podania leczenia [PLN]	-	-	-
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	644	81	562
koszt monitorowania leczenia [PLN]	22 732	15 172	7 560
Koszt kolejnych linii leczenia [PLN]	11 744	17 611	-5 868
Koszt opieki terminalnej[PLN]	17 950	18 948	-997
ICUR [PLN/QALY]	n.d	n.d	252 660
Progowa CZN dla leku kabozantynib (dla ICUR) [PLN]	18 835	n.d	n.d
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████	████	████
Koszt leku [PLN]	████	█	████
Koszt BSC [PLN]	████	████	████
Koszt podania leczenia [PLN]	█	█	█
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	████	████	████
koszt monitorowania leczenia [PLN]	████	████	████
Koszt kolejnych linii leczenia [PLN]	████	████	████
Koszt opieki terminalnej[PLN]	████	████	████

Kategoria	Kabozantynib + BSC	BSC	Kabozantynib vs BSC
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN dla leku kabozantynib (dla ICUR) [PLN]			

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

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie lekiem kabozantynib + BSC pozostaje droższe od leczenia samym BSC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,32 (scenariusz F2: modelowanie OS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET i scenariusz F5: modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET) do 0,86 (scenariusz A, w którym testowano brak dyskontowania kosztów i efektów).

W przypadku nieuwzględnienia RSS, w przypadku większości analizowanych scenariuszy wartość ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności (wyjątek stanowią scenariusze: A, C2, C3, C4, C5, H2). Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS, dla większości scenariuszy oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności (wyjątek stanowią scenariusze: F1, F2, F5).

Najniższą wartość współczynnika ICUR: 212 457 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza A (brak dyskontowania kosztów i efektów). Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 537 216 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza F5 (modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET).

Cena progowa leku kabozantynib wahała się od 8 452 PLN (scenariusze F5 i F6) do 22 786 PLN (scenariusz A) w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku 11 spośród 20 testowanych scenariuszy (scenariusze: A, B, C5, D, E2, F1, F2, F5, F7, G, I) otrzymano wartości współczynnika ICUR różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 10%. Podsumowując do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: dyskontowanie kosztów i efektów, alternatywny zestaw wartości użyteczności, brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib, testowanie alternatywnych modeli parametrycznych dla ramienia leku kabozantynib, testowanie alternatywnych metod modelowania skuteczności w ramieniu BSC (tj. przede wszystkim modelowanie OS bez uwzględnienia korekty *crossover*), brak leczenia po progresji w ramieniu BSC oraz krótszy horyzont czasowy.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC przedstawiono w Tab. 51 i Tab. 52.

Tab. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Podstawowy	244 150	68 135	176 015	1,82	1,12	0,70	252 660	-	18 835
Scenariusz A (Brak dyskontowania)	253 882	70 872	183 011	2,05	1,18	0,86	212 457	-15,91%	22 786
Scenariusz B (Czas leczenia = PFS)	350 414	71 597	278 817	1,82	1,12	0,70	400 403	58,48%	11 140
Scenariusz C1 (Wartości użyteczności, CABINET + Swinburn – użyteczność dla PD)	244 150	68 135	176 015	1,88	1,16	0,71	247 413	-2,08%	19 268
Scenariusz C2 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – dekrementy dla PD)	244 150	68 135	176 015	2,00	1,26	0,74	236 561	-6,37%	20 225
Scenariusz C3 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – użyteczność dla PD)	244 150	68 135	176 015	2,11	1,34	0,77	228 302	-9,64%	21 015
Scenariusz C4 (Wartości użyteczności, Swinburn)	244 150	68 135	176 015	1,92	1,18	0,73	239 543	-5,19%	19 954
Scenariusz C5 (Wartości użyteczności, ERASMUS)	244 150	68 135	176 015	2,17	1,37	0,81	218 055	-13,70%	22 077
Scenariusz C6 (Brak dekrementu użyteczności dla AEs)	244 150	68 135	176 015	1,82	1,12	0,70	252 487	-0,07%	18 849
Scenariusz D (Brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib)	263 911	68 135	195 776	1,82	1,12	0,70	281 026	11,23%	16 795
Scenariusz E1 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w pNET: OS (Wykładniczy), PFS (Gompertza), TTD (Weibulla))	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz E2 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Gompertza))	237 025	66 867	170 158	1,43	1,02	0,42	409 110	61,92%	11 136
Scenariusz F1 (Modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover, wyniki ITT)	244 150	75 146	169 004	1,82	1,48	0,33	507 040	100,68%	9 020
Scenariusz F2 (Modelowanie OS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	244 150	75 137	169 013	1,82	1,50	0,32	529 770	109,68%	8 600
Scenariusz F3 (Modelowanie PFS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	244 150	67 669	176 480	1,82	1,13	0,69	254 751	0,83%	18 665
Scenariusz F4 (Modelowanie TTD dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	244 150	68 069	176 081	1,82	1,12	0,70	252 754	0,04%	18 827
Scenariusz F5 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	244 150	74 852	169 298	1,82	1,50	0,32	537 216	112,62%	8 452

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz F6 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w pNET: OS (Weibulla), PFS (Gompertza), TTD (Gompertza)))	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	8 452
Scenariusz F7 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Weibulla))	244 150	71 413	172 737	1,82	1,23	0,59	293 673	16,23%	nie dotyczy
Scenariusz G (Koleje linie leczenia: brak leczenia po BSC)	244 150	50 524	193 626	1,82	1,12	0,70	277 940	10,01%	16 726
Scenariusz H1 (BSC = 100% oktreotyd, pNET)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz H2 (BSC = 100% oktreotyd, epNET)	230 029	60 010	170 019	1,82	1,12	0,70	244 052	-3,41%	19 553
Scenariusz H3 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, pNET)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Scenariusz H4 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, epNET)	238 305	59 369	178 935	1,82	1,12	0,70	256 852	1,66%	18 485
Scenariusz I (Horyzont analizy = 5 lat)	236 345	65 841	170 504	1,43	1,03	0,41	419 724	66,12%	10 975

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*); PD – progresja choroby.

Tab. 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (Brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (Czas leczenia = PFS)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (Wartości użyteczności, CABINET + Swinburn – użyteczność dla PD)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – dekrementy dla PD)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (Wartości użyteczności, CABINET + ERASMUS – użyteczność dla PD)	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz C4 (Wartości użyteczności, Swinburn)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C5 (Wartości użyteczności, ERASMUS)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz C6 (Brak dekrementu użyteczności dla AEs)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz D (Brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E1 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w pNET: OS (Wykładniczy), PFS (Gompertza), TTD (Weibulla))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz E2 (Konservatywny model dla leku kabozantynib w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Gompertza))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F1 (Modelowanie OS dla BSC: HR, brak uwzględnienia korekty crossover, wyniki ITT)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F2 (Modelowanie OS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F3 (Modelowanie PFS dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F4 (Modelowanie TTD dla BSC: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F5 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: dopasowanie do krzywej KM z CABINET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F6 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w pNET: OS (Weibulla), PFS (Gompertza), TTD (Gompertza)))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz F7 (Modelowanie BSC: OS, PFS i TTD: konserwatywny model dla BSC w epNET: OS (Weibulla), PFS (Weibulla), TTD (Weibulla))	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz G (Koleje linie leczenia: brak leczenia po BSC)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H1 (BSC = 100% oktreotyd, pNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz H2 (BSC = 100% oktreotyd, epNET)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

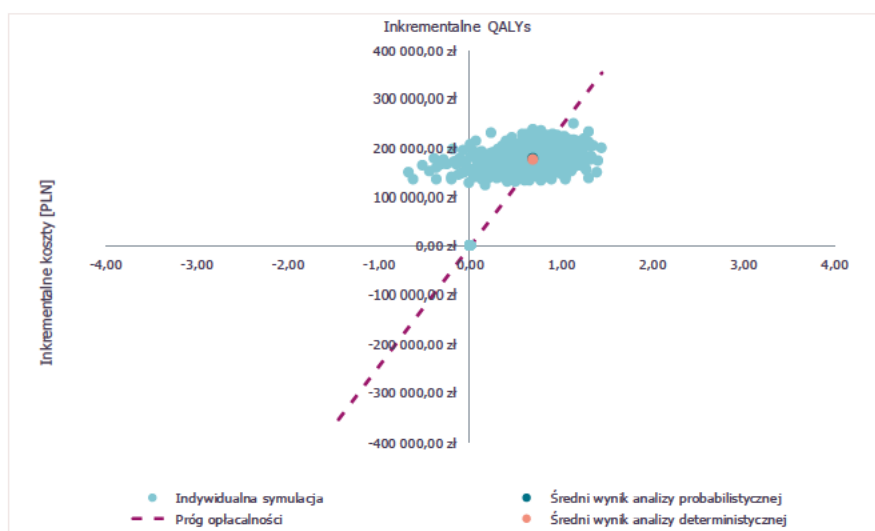
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN dla CAB [PLN]
	CAB + BSC	BSC	Różnica	CAB + BSC	BSC	Różnica			
Scenariusz H3 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, pNET)									
Scenariusz H4 (Kolejne linie leczenia, BSC = 100% oktreotyd, epNET)									
Scenariusz I (Horyzont analizy = 5 lat)									

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CAB – kabozantynib; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*); PD – progresja choroby.

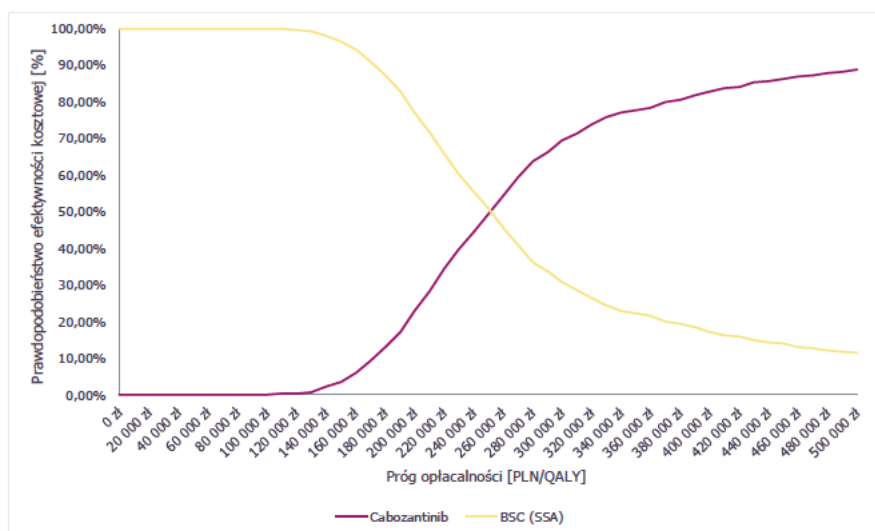
3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 12 i Rys. 13 w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 14 i Rys. 15 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie kabozantynib + BSC jest zawsze droższe od leczenia samym BSC, ale w zdecydowanej większości przypadków wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie lekiem kabozantynib + BSC w porównaniu z leczeniem samym BSC jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi 47% w przypadku nieuwzględnienia RSS jak oraz 86% w przypadku uwzględnienia RSS.

Rys. 12 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.



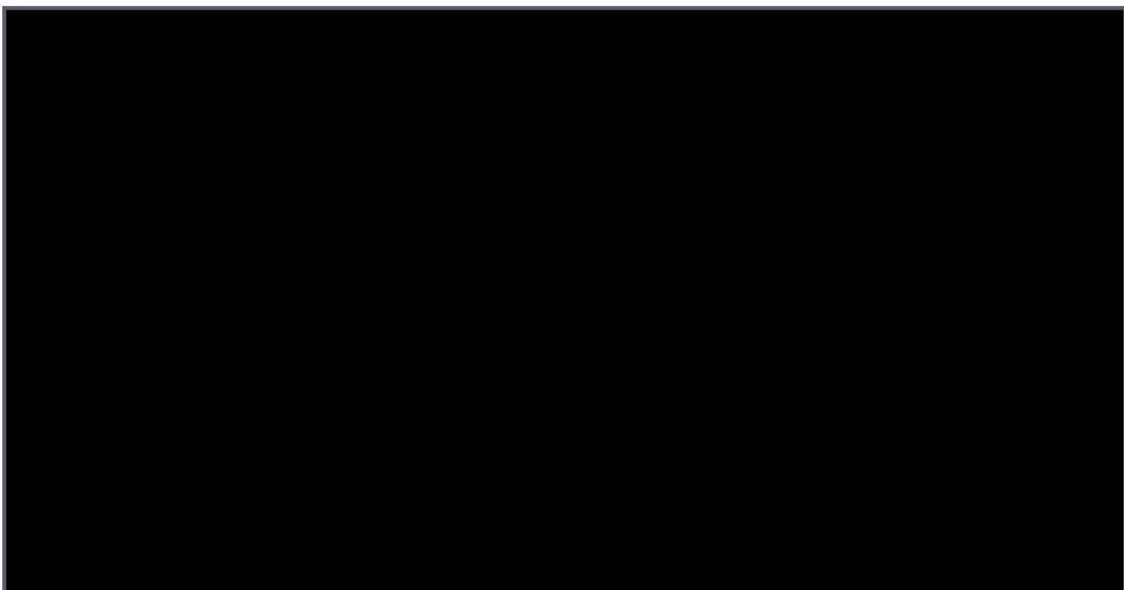
Rys. 13 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.



Rys. 14 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET.



Rys. 15 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET.



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Oparcie modelu na jednym badaniu klinicznym (CABINET) – podstawowym źródłem danych klinicznych w modelu było pojedyncze randomizowane badanie CABINET. Brak bezpośrednich danych potwierdzających wyniki w innych badaniach obejmujących identyczną populację ogranicza możliwość oceny heterogeniczności efektów leczenia. Należy podkreślić, że badanie CABINET cechuje wysoka jakość metodologiczna, a populacja badania jest zgodna z populacją objętą wnioskiem refundacyjnym, co zwiększa wiarygodność oszacowań.
- Konieczność ekstrapolacji wyników OS, PFS i TTD – dane z badania CABINET obejmują ograniczony czas obserwacji, co wymagało zastosowania ekstrapolacji przy użyciu rozkładów parametrycznych. Ekstrapolacje są obarczone niepewnością i zależne od wyboru modelu statystycznego. Przy czym zastosowano zestaw rozkładów zgodny z NICE DSU TSD 14, a wybór modeli był uzasadniony zarówno dopasowaniem statystycznym, jak i prawdopodobieństwem klinicznym oraz opiniami ekspertów. Ponadto powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont analizy.
- Korekta crossover metodą IPCW – z uwagi na obecność crossoveru w ramieniu BSC konieczne było zastosowanie korekty IPCW. Metoda ta wymaga szeregu założeń dotyczących mechanizmu cenzorowania i doboru zmiennych prognostycznych. Należy zaznaczyć, że IPCW jest metodą rekomendowaną w przypadkach intensywnego crossoveru, a zastosowane podejście zostało zweryfikowane analizą wrażliwości, tj. porównaniem z analizą ITT czyli z analizą bez uwzględnienia korekty efektu *crossover*.
- Ograniczone dane dotyczące jakości życia po progresji choroby z badania CABINET – w odniesieniu do wartości użyteczności w stanie PD (progresja choroby), nie wykorzystano danych z badania CABINET ze względu na ograniczony zbiór dostępnych obserwacji w tym stanie zdrowia – zgodnie z protokołem badania dane te nie miały być zbierane. Dane zebrane dla stanu PD prawdopodobnie stanowiły próbę obciążoną błędem, w której pacjenci wypełniający kwestionariusze w stanie PD byli przeciętnie w lepszym stanie klinicznym niż pacjenci w PD, którzy nie udzielili odpowiedzi. Znalazło to odzwierciedlenie w oszacowaniach użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, które wskazywały, w sposób nielogiczny, na podobne lub wyższe wartości użyteczności w stanie PD niż w stanie PF. W związku z powyższym, w analizie podstawowej, w przypadku stanu PD zastosowano podejście oparte na względnym spadku użyteczności zgodnie z publikacją Swinburn 2012 - rekomendowane również

w poprzednich ocenach NICE, a wpływ alternatywnych oszacowań zbadano w analizie scenariuszowej.

- Konieczność mapowania wartości użyteczności – choć mapowanie na EQ-5D-3L przeprowadzono zgodnie z najlepszymi praktykami, proces ten nieuchronnie wprowadza dodatkową niepewność w porównaniu z sytuacją, gdyby EQ-5D-3L było zbierane bezpośrednio w badaniu CABINET. Ponadto wartości użyteczności bazowały na odpowiedziach z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który jest bardziej ogólnym narzędziem oceny jakości życia używanym w onkologii, a zastosowane algorytmy mapujące nie zostały opracowane specyficznie dla pacjentów z NET i obejmowały chorych z szpiczakiem plazmocytowym, rakiem piersi oraz rakiem płuca. W celu mapowania wartości użyteczności wykorzystano algorytm Longworth 2014. Należy podkreślić, że powyższy algorytm został również wykorzystany we wcześniejszej analizie, w której oceniano wyniki w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi [NICE 2018].
- Dekreментy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych pochodzą z różnych wskazań – część dekrementów użyto na podstawie technologii onkologicznych innych niż NET, co może ograniczać ich specyficzność. Należy podkreślić, że zastosowane wartości są oparte na HTA NICE oraz na wskazaniach zbliżonych pod względem profilu toksyczności.
- Wykorzystanie zagranicznego źródła (Casciano 2013) do szacowania częstości monitorowania – częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w poszczególnych stanach zdrowia oszacowano na podstawie międzynarodowego badania obserwacyjnego Casciano 2013. Choć źródło to uwzględniało dane z wielu krajów i nie odzwierciedla w pełni polskiej praktyki klinicznej, stanowi jedyne dostępne badanie systematycznie opisujące rzeczywiste wzorce monitorowania pacjentów z zaawansowanymi NET z rozróżnieniem na okres przed i po progresji. Należy podkreślić, że w badaniu uczestniczyły również kraje europejskie (m.in. Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania), co zwiększa jego adekwatność do warunków systemów ochrony zdrowia zbliżonych do polskiego.
- Założenie jednakowego schematu monitorowania leczenia w obu porównywanych ramionach – ze względu na brak adekwatnych danych model zakłada, że częstość wizyt i badań diagnostycznych jest identyczna w ramieniu leku kabozantynib i BSC, co może nie oddawać różnic wynikających z toksyczności leczenia. Przy czym należy podkreślić, że w modelu odrębnie uwzględniono dane z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach leczenia, co minimalizuje ryzyko zaniżenia kosztów terapeutycznych.
- Uproszczenia dotyczące kosztów leczenia kolejnych linii – w modelu przyjęto uproszczone podejście do estymacji kosztów kolejnych linii leczenia. Uwzględniono wyłącznie koszty nabycia leków oraz koszty ich podania, bez włączania kosztów monitorowania specyficznego dla danej terapii, wykorzystania zasobów medycznych ani kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, które potencjalnie mogłyby wystąpić w kolejnych liniach. Tego rodzaju uproszczenie może prowadzić do niewielkiego niedoszacowania całkowitych kosztów ponoszonych po progresji.

- Kolejnym ograniczeniem modelu jest jego struktura, która upraszcza przebieg choroby do trzech stanów zdrowia (PFS, PD, zgon). W rzeczywistości w przebiegu choroby występuje prawdopodobnie wiele okresów stabilizacji oraz kolejnych epizodów progresji. Niemniej jednak struktura modelu jest spójna z innymi ocenami ekonomicznymi w onkologii – w tym NET – oraz odpowiada punktom końcowym skuteczności raportowanym w badaniu CABINET.

Pomimo wskazanych ograniczeń, zastosowane metody analityczne, szeroki zakres analiz wrażliwości oraz zgodność modelu z wytycznymi międzynarodowymi ograniczają ich wpływ na wnioski końcowe. Wyniki analizy są stabilne i odporne na zmiany kluczowych założeń, co potwierdza ich wiarygodność.

5 Dyskusja

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Cabometyx® (kabozantynib) o stosowanie:

- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

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

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS.

W obu analizowanych populacjach (pNET oraz epNET), w wariantcie uwzględniającym RSS, wartości ICUR pozostają poniżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, w których oceniano Cabometyx® (kabozantynib) stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, przy czym tylko w jednej analizie widoczne były wyniki [NICE 2025]. W analizie NICE 2025 wykazano, że leczenie lekiem kabozantynib jest droższe od leczenia samym BSC, ale wiąże się z przyrostem QALY. W ramach analizy (wyniki odnoszą się do Wielkiej Brytanii) otrzymano współczynnik ICER równy 24 815 GBP/QALY dla populacji pNET oraz 15 419 GBP/QALY dla populacji epNET. Wartości ICUR mieściły się poniżej progu opłacalności przyjętego w Wielkiej Brytanii, tj. 30 000 GBP/QALY. Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej (w przypadku większości analizowanych scenariuszy dla wariantu z RSS uzyskano wartości ICUR poniżej obowiązującego progu opłacalności) oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie kabozantynib + BSC pozostaje droższe od leczenia samym BSC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy są: dyskontowanie kosztów i efektów, alternatywny zestaw wartości użyteczności, brak przerw w dawkowaniu leku kabozantynib, testowanie alternatywnych modeli parametrycznych dla ramienia leku kabozantynib, testowanie alternatywnych metod modelowania skuteczności

w ramieniu BSC (tj. przede wszystkim modelowanie OS bez uwzględnienia korekty crossover), brak leczenia po progresji w ramieniu BSC oraz krótszy horyzont czasowy.

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

6 Wnioski końcowe

Analiza kosztów-efektywności wykazała, że terapia kabozantynib + BSC generuje wyższe koszty całkowite niż leczenie samym BSC, jednak we wszystkich ocenianych porównaniach przekłada się na przyrost QALY. Wyniki te zostały jednoznacznie potwierdzone zarówno w analizie jednokierunkowej jak i probabilistycznej, co wskazuje na stabilność i wysoką odporność wyników na zmienność przyjętych parametrów wejściowych.

W obu analizowanych populacjach - pNET oraz epNET - oszacowane wartości ICUR pozostawały poniżej progu opłacalności obowiązującego w Polsce. Oznacza to, że dodatkowy koszt związany z terapią lekiem kabozantynib jest proporcjonalny do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych, a interwencja stanowi korzystną ekonomicznie opcję terapeutyczną z perspektywy płatnika publicznego.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. choroby bez progresji, progresji choroby, dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty konferencyjne.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Neuroendocrine Tumors"[Mesh]	205 926
#2	Neuroendocrine Tumors[Text Word]	21 766
#3	Neuroendocrine Tumor[Text Word]	9 899
#4	Tumor, Neuroendocrine[Text Word]	34
#5	Tumors, Neuroendocrine[Text Word]	81
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	214 757
#7	Euroqol [tw]	10 315
#8	EQ-5D [tw]	16 295
#9	#7 OR #8	20 812
#10	#6 AND #9	59

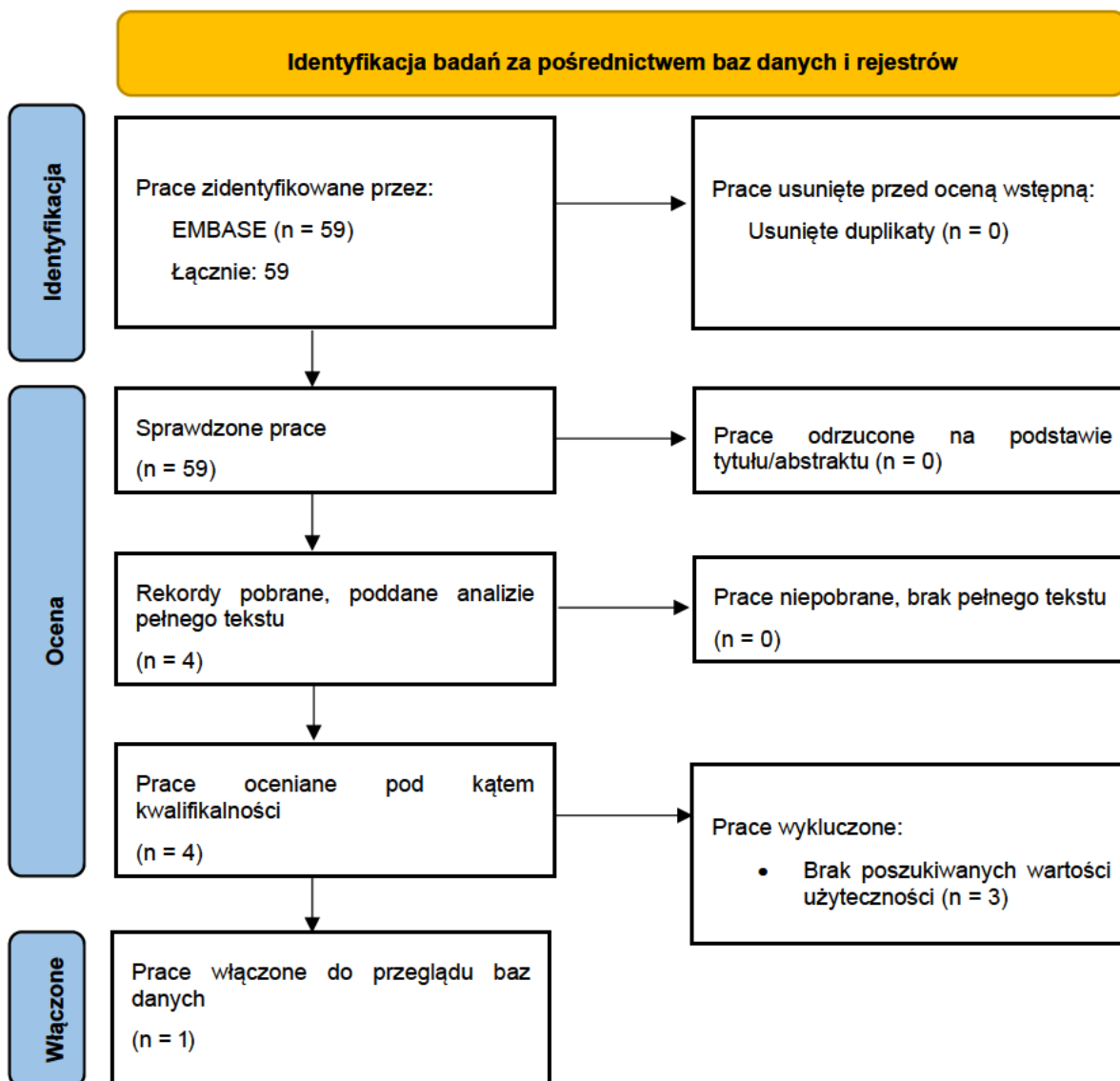
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 59 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod

względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 54 oraz Tab. 55 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 54. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Meng 2017	Meng Y, McCarthy G, Berthon A, Dinot J. Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours - an analysis based on the CLARINET study. Health Qual Life Outcomes. 2017 Jun 29;15(1):131.

Tab. 55. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Gordon 2020	Gordon LG, Elliott TM, Wakelin K, Leyden S, Leyden J, Michael M, Pavlakis N, Mumford J, Segelov E, Wyld DK. The Economic Impact on Australian Patients with Neuroendocrine Tumours. Patient. 2020 Jun;13(3):363-373.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Hummelshøj 2022	Hummelshøj NE, Gronbaek H, Bager P, Tabaksblat E, Dam G. Fatigue and quality of life in patients with neuroendocrine neoplasia. Scand J Gastroenterol. 2023 Jan;58(1):45-53. Epub 2022 Jul 18.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Pavel 2016	Pavel M, Unger N, Borbath I, Ricci S, Hwang TL, Brechenmacher T, Park J, Herbst F, Beaumont JL, Bechter O. Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus. Target Oncol. 2016 Oct;11(5):667-675.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy – Meng 2017. W publikacji tej uwzględniono pacjentów włączonych do badania CLARINET, w ramach którego oceniano stosowanie lanreotydu w populacji chorych z guzami neuroendokrynnymi zlokalizowanymi w trzustce lub w jelicie środkowym/tylnym. Niniejsza analiza obejmuje jednak również inne lokalizacje, m.in. płuca.

Wartości użyteczności raportowane były łącznie dla obu lokalizacji; dane przedstawione z podziałem na lokalizacje obejmowały jedynie ogólne wartości użyteczności, bez rozróżnienia na stany „brak progresji choroby” oraz „progresja choroby”. Ponadto, w badaniu CLARINET wcześniejsze leczenie systemowe nie stanowiło kryterium kwalifikacji – jedynie około 14% pacjentów otrzymywało chemioterapię przed włączeniem do badania.

Ze względu na powyższe ograniczenia, dane raportowane w publikacji Meng 2017 nie zostały wykorzystane w analizowanym modelu ekonomicznym. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności zgodne z założeniami autorów modelu.

W Tab. 56 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w pracy Meng 2017.

Tab. 56. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Meng 2017	Populacja: Pacjenci uwzględnieni w badaniu CLARINET. Badanie CLARINET to randomizowane, podwójnie zaślepię, kontrolowane placebo, międzynarodowe badanie fazy III dotyczące analogu somatostatyny lanreotydu u pacjentów z zaawansowanymi, dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanymi, nieczynnie hormonalnie guzami neuroendokrynnymi dodatkimi pod względem receptorów	Algorytm McKenzie Progresja choroby: 0,72 Brak progresji: 0,79 Algorytm Longworth Progresja choroby: 0,75 Brak progresji: 0,80

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	somatostatynowych, stopnia 1 lub 2 (indeks proliferacyjny guza, określony na podstawie barwienia antygenem Ki-67, <10%), z ogniskiem pierwotnym w trzustce, środkowej lub tylnej części jelita, bądź o nieznanym pochodzeniu. Liczba pacjentów: N = 204 Kwestionariusz: Pacjenci z badania CLARINET, którzy wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz EORTC QLQ-C30, zostali włączeni do analizy, a dane uzyskane z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zostały przekształcone (zmapowane) na wartości użyteczności oparte na EQ-5D przy użyciu algorytmów McKenzie i Longworth.	

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leku kabozantynib w:

- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania leku kabozantynib z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (np. brak ograniczenia do wcześniejszej linii leczenia);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 57 i Tab. 58.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"cabozantinib" [Supplementary Concept]	851
#2	cabozantinib[Text Word]	2 153
#3	XL 184[Text Word]	28
#4	XL-184[Text Word]	28
#5	BMS 907351[Text Word]	5
#6	BMS-907351[Text Word]	5
#7	BMS907351[Text Word]	3
#8	Cabometyx[Text Word]	21
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 167
#10	Economics[MeSH Terms]	764 102
#11	Economic*[Text Word]	892 693
#12	cost[Text Word]	781 401
#13	#10 OR #11 OR #12	1 714 046
#14	#9 AND #13	65

Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 04.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	cabozantinib	630
#2	XL 184	91
#3	XL-184	4
#4	BMS 907351	4
#5	BMS-907351	4
#6	BMS907351	2
#7	Cabometyx	12
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	719
#9	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 658
#10	Economic*	46 402
#11	cost*	116 678
#12	#9 OR #10 OR #11	137 155
#13	#8 AND #12	59

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 118 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Między analitykami dokonującymi selekcji

prac, nie było niezgodności. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA. Przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

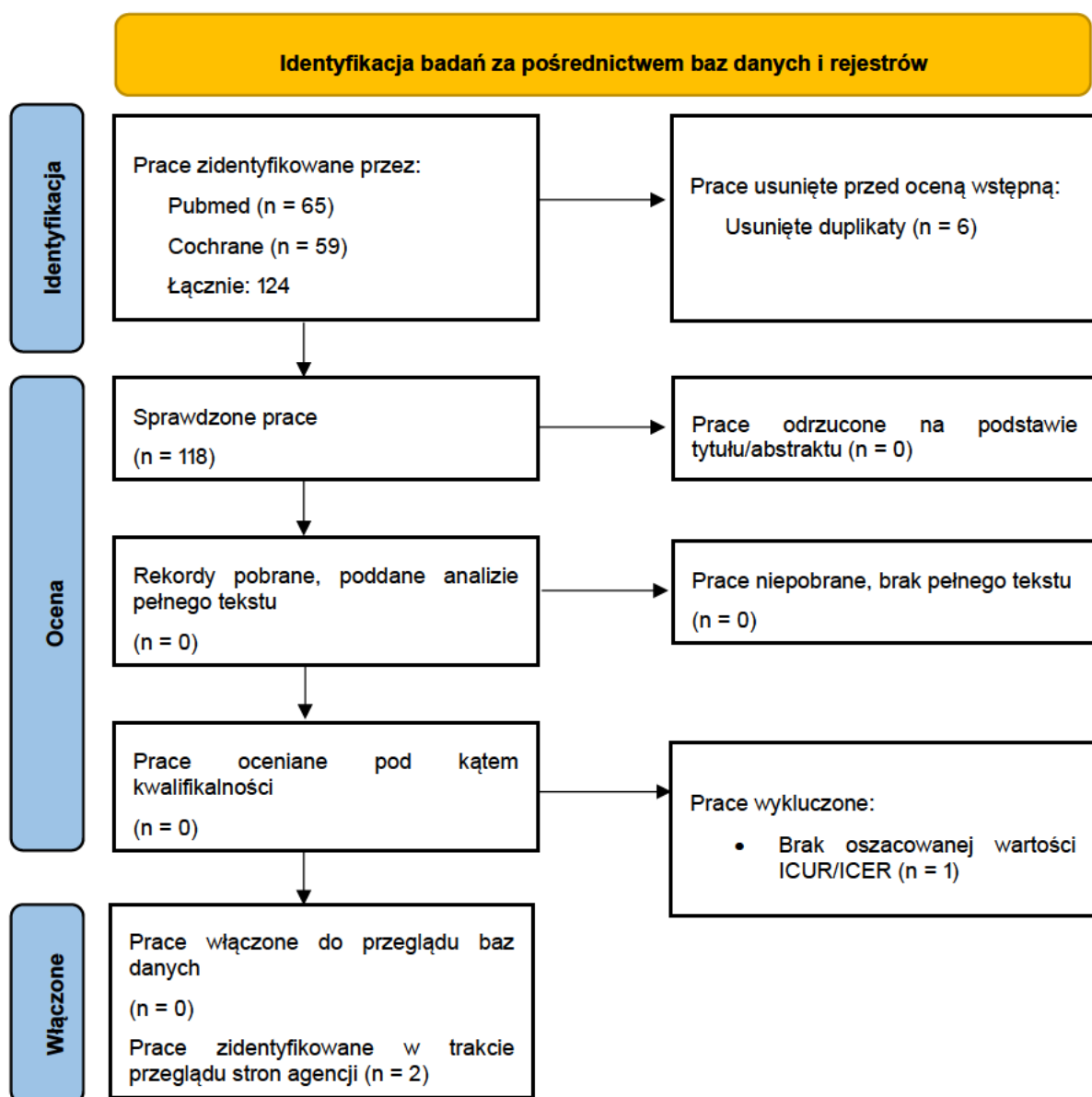
Poszukiwano raportów opublikowanych w języku angielskim.

W toku przeszukiwania stron agencji HTA, odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla preparatu Cabometyx® we wnioskowanym wskazaniu, na stronie brytyjskiej agencji NICE – rekomendacja wstępna [NICE 2025], na stronie australijskiej agencji PBAC [PBAC 2025] oraz na stronie kanadyjskiej agencji CADTH [CADTH 2025]. Na stronie NICE i PBAC odnaleziono dokument z opisem modelu ekonomicznego. W przypadku agencji CADTH nie opisano żadnego modelu ekonomicznego, a zestawiono jedynie koszty terapii lekiem kabozantynib vs koszty terapii uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, w związku z powyższym analizy CADTH nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 59 oraz Tab. 60 zestawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 59. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
NICE 2025	Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11613/documents , dostęp: 2025.12.04.
PBAC 2025	Dostęp online: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/cabozantinib-psd-july-2025 , dostęp: 2025.12.04.

Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
CADTH 2025	Dostęp online: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0378-Cabozantinib_Recommendation.pdf , dostęp: 2025.10.30.	Brak oszacowanych wartości ICUR/ICER.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych oraz stron internetowych agencji HTA zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniały kryteria włączenia do niniejszego opracowania – analizę NICE 2025 oraz analizę CADTH 2025. W ramach powyższych analiz porównano wnioskowaną interwencję z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). W przypadku analizy CADTH (2025) uwzględniono również porównania z ewerolimusem i chemioterapią. Powyższe substancje nie stanowią jednak technologii opcjonalnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, dlatego nie omówiono wyników uzyskanych dla tych porównań.

Wyniki modelu przedstawionego przez NICE wskazały, że leczenie lekiem kabozantynib jest skuteczniejsze niż stosowanie BSC. Wartość ICUR (oszacowana przez firmę) mieściła się poniżej progu opłacalności przyjętego w Wielkiej Brytanii, tj. 30 000 GBP/QALY. Komisja oceniająca model dostarczony przez firmę do NICE wprowadziła w nim jednak pewne modyfikacje, które doprowadziły do zwiększenia wartości ICER do poziomu przekraczającego próg uznawany przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS (*National Health Service*). Należy podkreślić, że dokumenty dostępne na stronie NICE mają charakter wstępny. Komisja zwróciła się do firmy o dokonanie zmian w niektórych założeniach modelu, dotyczących m.in. wykorzystanych krzywych przeżycia, sposobu szacowania wartości użyteczności oraz założeń związanych z kontynuowaniem leczenia analogami somatostatyny (SSA). Na moment opracowywania niniejszej analizy odpowiedzi firmy na uwagi komisji nie były jeszcze dostępne.

W przypadku analizy PBAC 2025 szczegółowe wyniki były, zacytowane. Rekomendacja PBAC była pozytywna. W tekście dokumentu zamieszczonego na stronie PBAC zidentyfikowano informacje, że zgłoszony we wniosku ICER dla czwartej linii leczenia epNET (55 000- <75 000 USD/QALY) był o 39% wyższy niż ICER raportowany dla populacji pNET w czwartej linii (45 000- <55 000 USD/QALY).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 61

Tab. 61. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.

Parametr	NICE 2025	CADTH 2025
Wskazanie	Nieresekcyjne lub przerzutowe, dobrze zróżnicowane pozatrzustkowe guzy neuroendokrynne (epNET) oraz trzustkowe guzy neuroendokrynne (pNET), które uległy progresji po co najmniej jednym leczeniu systemowym innym niż analogi somatostatyny	Nieresekcyjne lub przerzutowe, dobrze zróżnicowane pozatrzustkowe guzy neuroendokrynne (epNET) oraz trzustkowe guzy neuroendokrynne (pNET) po wcześniejszej terapii systemowej
Kraj	Wielka Brytania	Australia
Porównanie	Kabozantinib vs BSC	Kabozantinib vs BSC
Perspektywa	Płatnika	Płatnika

Parametr	NICE 2025	CADTH 2025
Źródło danych klinicznych	Badanie CABINET	Badanie CABINET
Stany wyróżnione w modelu	Brak progresji choroby, progresja choroby, zgon	Brak progresji choroby, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Mapowanie z EORTC QLQ-C30 na EQ-5D – dane z badania CABINET + dane z publikacji Swinburn 2012	Mapowanie z EORTC QLQ-C30 na EQ-5D – dane z badania CABINET+ dane z publikacji Swinburn 2012
Horyzont obserwacji	Dożywotni	10 lat
Długość cyklu	28 dni	28 dni
Wyniki (ICUR/ICER)	Wyniki dostarczone przez wnioskodawcę do NICE Populacja pNET: Inkrement kosztów: dane zaczerpnięte Inkrement QALY: 1,02 ICER: 24 815 GBP/QALY Populacja epNET: Inkrement kosztów: dane zaczerpnięte Inkrement QALY: 1,11 ICER: 15 419 GBP/QALY	Wyniki po weryfikacji założeń PBAC Populacja pNET: Inkrement kosztów: dane zaczerpnięte Inkrement QALY: 0,53 ICER: dane zaczerpnięte Populacja epNET: Inkrement kosztów: dane zaczerpnięte Inkrement QALY: 0,50 ICER: dane zaczerpnięte

epNET – pozatrzustkowe guzy neuroendokrynne (ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumours*); pNET – trzustkowe guzy neuroendokrynne (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz jakości życia opracowany przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*); EQ-5D – Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *EuroQol 5-Dimensions questionnaire*).

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 62. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozporządzenie MZ 2021, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni	Nie	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.	Nie	Zgodnie z ChPL, rozdział 1.3
Technologie opcjonalne	BSC	Nie	Rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata (SE)]	pNET: 60,22 (1,13) epNET: 63,09 (0,80)	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania CABINET, rozdział 1.3
Odsetek kobiet [%]	pNET: 42,11% epNET: 51,72%		
Masa ciała [kg (SE)]	pNET: 80,81 (2,07) epNET: 78,85 (1,45)		
Powierzchnia ciała [m2 (SE)]	pNET: 1,95 (0,03) epNET: 1,91 (0,02)		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Przeżycie całkowite	pNET Kabozantynib: rozkład wykładniczy BSC: HR z uwzględnieniem korekty crossover, metoda IPCW, HR = 0,74 (0,36; 1,52) epNET Kabozantynib: rozkład log-logistyczny BSC: HR z uwzględnieniem korekty crossover, metoda IPCW, HR = 0,65 (0,39; 1,07)	Tak, testowane w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania CABINET, rozdział 2.3.1
Przeżycie wolne od progresji	pNET Kabozantynib: rozkład log-normalny BSC: HR, HR = 0,23 (0,12; 0,42) epNET Kabozantynib: rozkład rozkład log-normalny BSC: HR, HR = 0,38 (0,25; 0,58)		
Czas do przerwania leczenia	pNET Kabozantynib: rozkład wykładniczy		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej			Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych			
	BSC: HR, HR = 0,36 (0,22; 0,60) epNET Kabozantynib: rozkład rozkład wykładniczy BSC: HR, HR = 0,57 (0,41; 0,79)							
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia								
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenie niepożądane	Kabozantynib, n (%) CABINET	BSC, n (%) CABINET	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania CABINET, rozdział 2.4			
	pNET							
	Liczba pacjentów, N	63	31					
	Średni czas obserwacji (miesiące)	25,68	27,62					
	Zmęczenie	7 (11,11)	1 (3,23)					
	Biegunka	4 (6,35)	0 (0,00)					
	Nadciśnienie	14 (22,22)	3 (9,68)					
	Zapalenie jamy ustnej	5 (7,94)	0 (0,00)					
	Zespół dłoni i stóp	6 (9,52)	0 (0,00)					
	Nudności	5 (7,94)	1 (3,23)					
	Wymioty	4 (6,35)	0 (0,00)					
	Zator	4 (6,35)	0 (0,00)					
	Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,00)	2 (6,45)					
	epNET							
	Liczba pacjentów, N	132	67					
	Średni czas obserwacji (miesiące)	24,40	24,21					
	Zmęczenie	17 (12,88)	5 (7,46)					
	Biegunka	14 (10,61)	3 (4,48)					
	Nadciśnienie	28 (21,215)	2 (2,99)					
	Nieprawidłowości w wynikach badań krwi	5 (3,79)	0 (0,00)					
	pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>).							
	Wartości użyteczności							
	Użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu	pNET PF: 0,819 (0,01) PD: 0,650 (0,13) epNET PF: 0,819 (0,01) PD: 0,650 (0,13)				Tak, testowane w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania CABINET, rozdział 2.5.1	
	Dekrementy użyteczności	Populacja	Dekrement użyteczności			Czas trwania zdarzenia		Dekrementy użyteczności pochodzą m.in. z badania Swinburn 2012 oraz z połączenia danych z wcześniejszych ocen technologii medycznych opublikowanych na stronie NICE (TA898, TA1011, TA476, TA911, TA789) rozdział 2.5.2
		Nieprawidłowości w wynikach badań krwi	0,000			14,70		
		Biegunka	0,171			5,50		
		Zator	0,370			51,90		
Zmęczenie		0,073	23,80					
Nadciśnienie		0,085	15,00					

Parametr	Wartość w analizie podstawowej			Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	Nudności	0,061	10,50		
	Zespół dłoni i stóp	0,188	17,15		
	Niedrożność jelita cienkiego	0,255	17,15		
	Zapalenie jamy ustnej	0,214	17,15		
	Wymioty	0,061	2,00		
	PF – brak progresji; PD – progresja choroby.				
Korekta użyteczności o wiek	W modelu uwzględniono wartości użyteczności populacji ogólnej pochodzące z badania Golicki 2021. Wartości te są stosowane do wartości użyteczności stanów zdrowia, aby uwzględnić pogarszający się stan zdrowia populacji pacjentów wraz z wiekiem w modelu.			Nie	Publikacja Golicki 2021, rozdział 2.5.3
Zużycie zasobów i koszty					
Dawkowanie i koszt leku kabozantynib	Dawkowanie: 60 mg raz na dobę Koszt opakowanie bez RSS: 22 311,23 PLN [REDACTED]			Nie	Dane z ChPL, aktualnego obwieszczenia MZ i dane przekazane przez wnioskodawcę, rozdział
Definicja BSC	W ramach kosztów BSC uwzględniono koszty stosowania SSA, czyli oktreotydu i lanreotydu. Odsetek pacjentów stosujących SSA: pNET Kabozantynib: 54,69% BSC: 54,84% epNET Kabozantynib: 68,66% BSC: 69,57%			Testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (odsetek pacjentów stosujących SSA)	Dane z badania CABINET, rozdział 2.6.2
Dawkowanie i koszt substancji stosowanych w ramach BSC	Lanreotyd Głębokie wstrzyknięcie podskórne, 120 mg co 28 dni Koszt za mg Z Obwieszczenia MZ: 39,30 PLN Dane realne: 29,36 PLN W analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów stosuje lanreotyd. Oktreotyd Głębokie wstrzyknięcie domięśniowe z użyciem iniekcji depot, 30 mg co 4 tygodnie Koszt za mg Z Obwieszczenia MZ: 59,44 PLN Dane realne: 58,88 PLN			Testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości (odsetek pacjentów stosujących SSA)	Dane z ChPL, aktualnego Obwieszczenia MZ, DGL oraz dane z portalu IkarPro, rozdział 2.6.2
Przerwy w dawkowaniu	Kabozantynib pNET: 7,70% epNET: 9,99% BSC pNET: 0% epNET: 0%			Nie	Dane z badania CABINET, rozdział 2.6.1
Koszt kolejnej linii leczenia	W przypadku kolejnych linii leczenia dostępne jest wyłącznie leczenie objawowe (BSC). Założono, że w ramach tego leczenia stosowany jest w 100% lanreotyd. Czas trwania leczenia: 26,09 tygodni Odsetek pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia Kabozantynib pNET: 51,02%			Testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Terapie dostępne w Polsce, dane z badania CABINET, publikacja Dasari 2019, rozdział 2.6.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych																																													
	epNET: 40,54% BSC pNET: 35,29% epNET: 45,00%																																															
Koszt podania leczenia	Kabozantynib, lanreotyd: 0 PLN Oktreotyd: 585,31 PLN	Testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Zarządzenie nr 16/2026/DGL Prezesa NFZ, rozdział 2.6.4																																													
Zużycie zasobów w przypadku monitorowania leczenia	<table><tr><th>Stan zdrowia</th><th>Przed progresją</th><th>Po progresji</th></tr><tr><td colspan="3">pNET</td></tr><tr><td>Tomografia komputerowa</td><td>0,11</td><td>0,15</td></tr><tr><td>Hospitalizacja</td><td>0,04</td><td>0,06</td></tr><tr><td>Badanie laboratoryjne</td><td>0,07</td><td>0,08</td></tr><tr><td>Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*</td><td>0,05</td><td>0,05</td></tr><tr><td>USG</td><td>0,06</td><td>0,05</td></tr><tr><td>Wizyta u lekarza specjalisty</td><td>0,25</td><td>0,31</td></tr><tr><td colspan="3">epNET</td></tr><tr><td>Tomografia komputerowa</td><td>0,13</td><td>0,16</td></tr><tr><td>Hospitalizacja</td><td>0,03</td><td>0,06</td></tr><tr><td>Badanie laboratoryjne</td><td>0,05</td><td>0,06</td></tr><tr><td>Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*</td><td>0,05</td><td>0,04</td></tr><tr><td>USG</td><td>0,05</td><td>0,05</td></tr><tr><td>Wizyta u lekarza specjalisty</td><td>0,21</td><td>0,28</td></tr></table>	Stan zdrowia	Przed progresją	Po progresji	pNET			Tomografia komputerowa	0,11	0,15	Hospitalizacja	0,04	0,06	Badanie laboratoryjne	0,07	0,08	Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*	0,05	0,05	USG	0,06	0,05	Wizyta u lekarza specjalisty	0,25	0,31	epNET			Tomografia komputerowa	0,13	0,16	Hospitalizacja	0,03	0,06	Badanie laboratoryjne	0,05	0,06	Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*	0,05	0,04	USG	0,05	0,05	Wizyta u lekarza specjalisty	0,21	0,28	Testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Badanie Casciano 2013, rozdział 2.6.5
	Stan zdrowia	Przed progresją	Po progresji																																													
	pNET																																															
	Tomografia komputerowa	0,11	0,15																																													
	Hospitalizacja	0,04	0,06																																													
	Badanie laboratoryjne	0,07	0,08																																													
	Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*	0,05	0,05																																													
	USG	0,06	0,05																																													
	Wizyta u lekarza specjalisty	0,25	0,31																																													
	epNET																																															
	Tomografia komputerowa	0,13	0,16																																													
	Hospitalizacja	0,03	0,06																																													
	Badanie laboratoryjne	0,05	0,06																																													
	Inne badanie obrazowe / Inne metody obrazowania*	0,05	0,04																																													
	USG	0,05	0,05																																													
	Wizyta u lekarza specjalisty	0,21	0,28																																													
	pNET – guzy neuroendokryne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokryne pozatrzustkowe; * Za autorami modelu w zakresie innych badań obrazowych uwzględniono rezonans magnetyczny, scyntyografię oraz pozytonową tomografię emisyjną.																																															
Koszt monitorowania leczenia	Monitorowanie przed progresją choroby pNET: 518,59 PLN epNET: 470,30 PLN Monitorowanie po progresji choroby pNET: 758,18 PLN epNET: 705,93 PLN	Testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ, 14/2026/DSOZ, 132/2024/DSOZ, rozdział 2.6.5																																													
Koszt opieki terminalnej	20 214,04 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2025, i zarządzenia 54/2025/DSOZ, rozdział 2.6.6																																													
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl	pNET kabozantynib: 131,71 PLN BSC: 35,02 PLN epNET kabozantynib: 73,46 PLN BSC: 16,32 PLN	Tak, testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości	Zarządzenie nr 14/2026/DSOZ, 103/2025/DSOZ, statystyki JGP, rozdział 2.4.																																													

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
----------	--------------------------------	--	---------------

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*); pNET – guzy neuroendokrynne trzustkowe; epNET – guzy neuroendokrynne pozatrzustkowe.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

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

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, polskich tablic trwania życia oraz zestawu użyteczności dla ogólnej polskiej populacji. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu *Dane kosztowe Polska*. Polskie dane kosztowe, podpisano w arkuszu *Data stroe*.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- główne arkusze (oznaczone kolorem ciemnego różu):
 - *Introduction, Structure* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Settings* – arkusz, w którym podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu.
- Arkusze wynikowe (oznaczone kolorem żółtym):
 - *Base Case Results, Secondary Results* – wyniki analizy podstawowej;
 - *PSA Results* – wyniki analizy probabilistycznej;
 - *DSA Results* – wyniki analizy deterministycznej, wykres tornado;
 - *Scenario Analyses Results* – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.
- Arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - *Dane kosztowe Polska* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
 - *Dane NFZ_pl_chemia, Dane NFZ_apteka* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym oraz katalogu chemioterapii/programy lekowe;
 - *Patient Characteristics* – wyjściowe dane demograficzne;
 - *Efficacy* – dane uwzględnione z zakresu skuteczności leczenia;
 - *Utilities* – dane z zakresu wartości użyteczności;
 - *Treatment Unit Costs, Direct Treatment Costs* – arkusze zawierające podsumowanie danych kosztowych poszczególnych substancji uwzględnionych w modelu;
 - *Concomitant Therapies* – koszt leczenia BSC;
 - *Subsequent Treatments* – rodzaj terapii uwzględnionych w kolejnych liniach leczenia oraz ich koszt;

- *Resource Use* – definicja monitorowania leczenia oraz jego koszt;
- *Adverse Events* – arkusz zawierający podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- *General Population Mortality* – arkusz z danymi z zakresu prawdopodobieństwa zgonu;
- Arkusze zawierające dodatkowe dane dla analiz wrażliwości (oznaczone kolorem jasnoróżowym):
 - *Sensitivity Analysis Filter* – arkusz podsumowujący wszystkie zmienne wykorzystane w modelu, z powyższego arkusza pobierane są dane zarówno do deterministycznej jak i probabilistycznej analizy wrażliwości;
 - *PSA Table, DSA Table* – arkusze z wynikami analiz wrażliwości.
- Arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem beżowym):
 - *Cabozantinib Trace, BSC Trace* – główne obliczenia dla ramienia leku kabozantynib + BSC i samego BSC;
 - *pNETs Extrapolations, epNETs Extrapolations* – arkusze z wygenerowanymi krzywymi OS, PFS i TTD dla poszczególnych analizowanych substancji oraz poszczególnych populacji.
- Arkusze zawierające dodatkowe dane (oznaczone kolorem białym):
 - *Control Panel* – arkusz z podsumowaniem list rozwijanych uwzględnionych w modelu;
 - *Data Store* – arkusz, w którym zgromadzone zostały wszystkie dane domyślne.

W modelu uwzględniono 3 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamianą w arkuszu *PSA Results*), analizę deterministyczną – wykres tornado (uruchamianą w arkuszu *DSA Results*) oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu: *Scenario Analyses Results*. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

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

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami *Run PSA*) umieszczono w arkuszu *PSA Results*. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce D13 w arkuszu *PSA Results*, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilka minut. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Aneks 5. Dopasowanie modeli parametrycznych

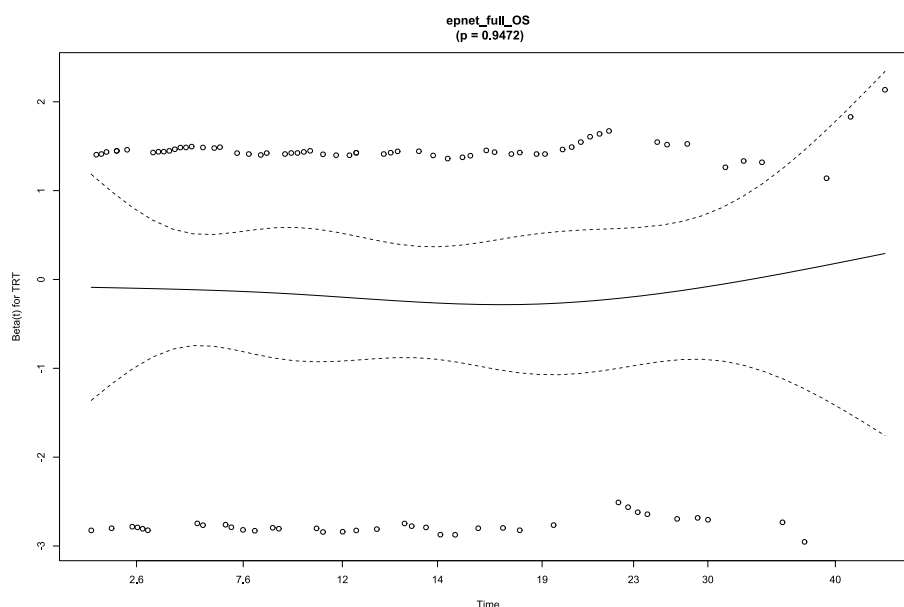
Ocena proporcjonalności hazardów

OS

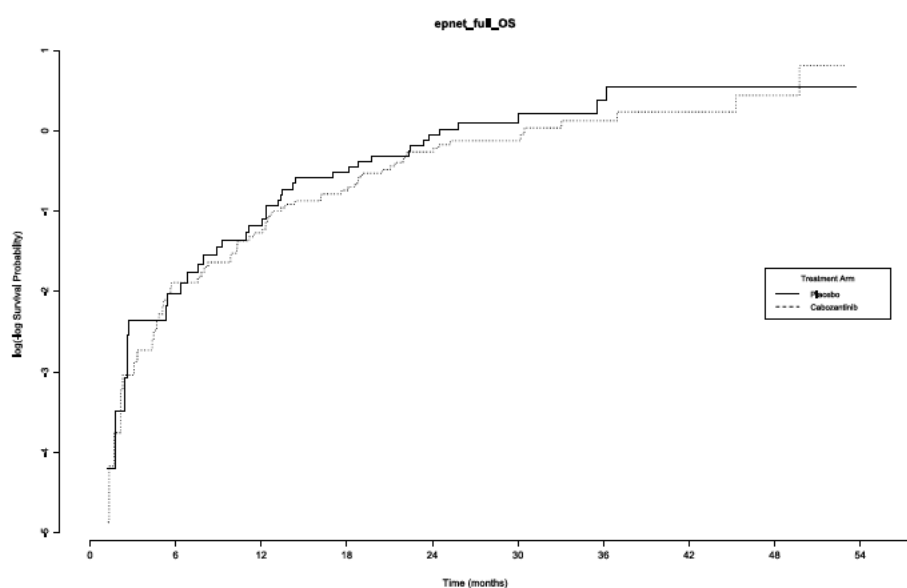
Analiza wykresów reszt Schoenfelda oraz log-skumulowanego hazardu (patrz rysunki zamieszczone poniżej) nie wykazała dowodów na naruszenie założenia proporcjonalności hazardów.

W związku z tym uznano za stosowne modelowanie ekstrapolacji dla BSC poprzez zastosowanie hazard ratio (HR) uzyskanych z analiz skorygowanych o crossover do ramienia BSC. Pomimo tego przygotowano również bezpośrednie ekstrapolacje dla ramienia BSC.

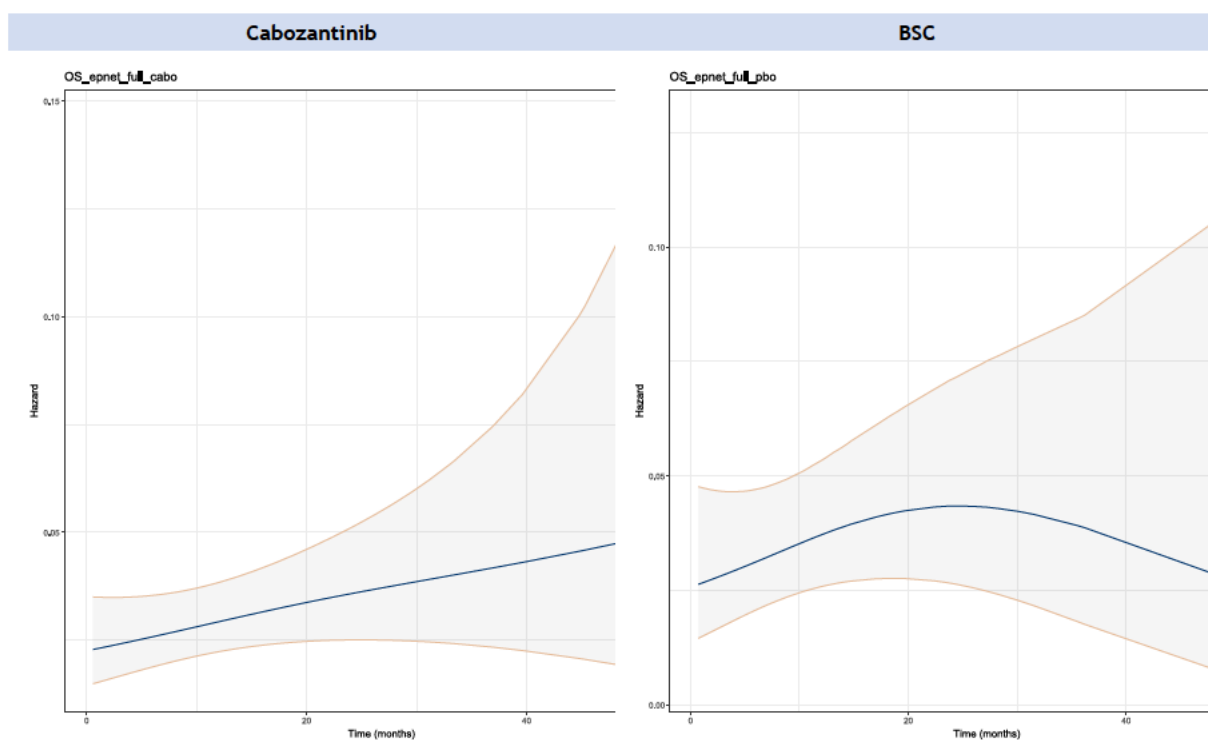
Rys. 18. OS kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



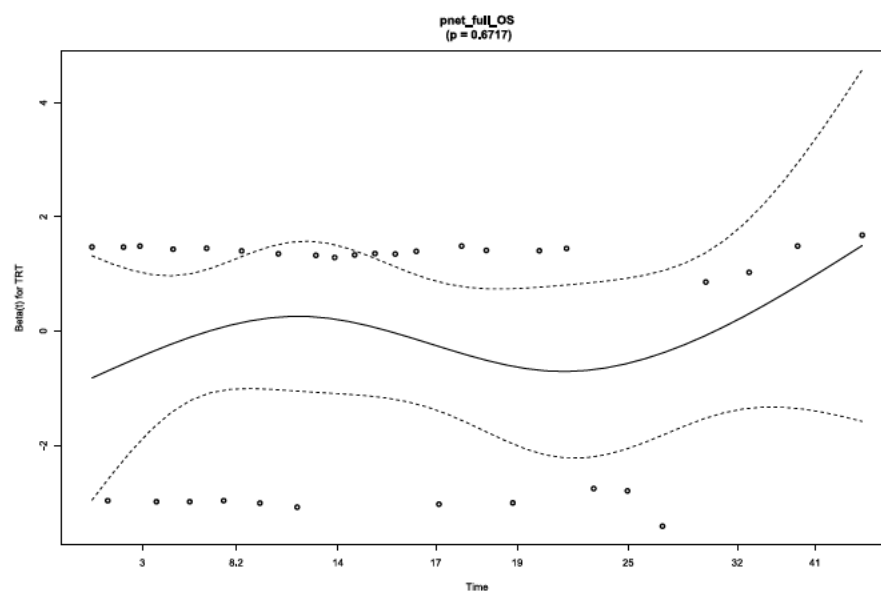
Rys. 19. OS kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



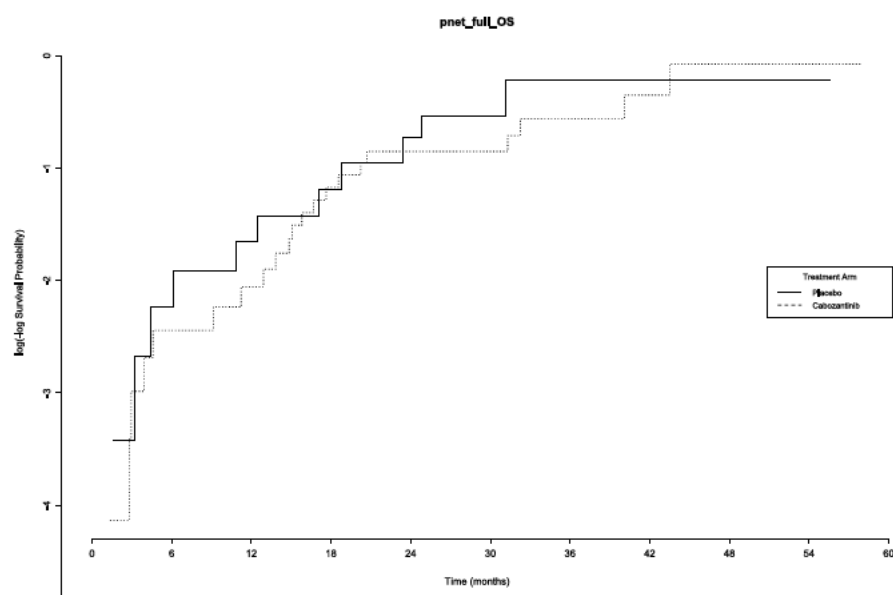
Rys. 20. OS epNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).



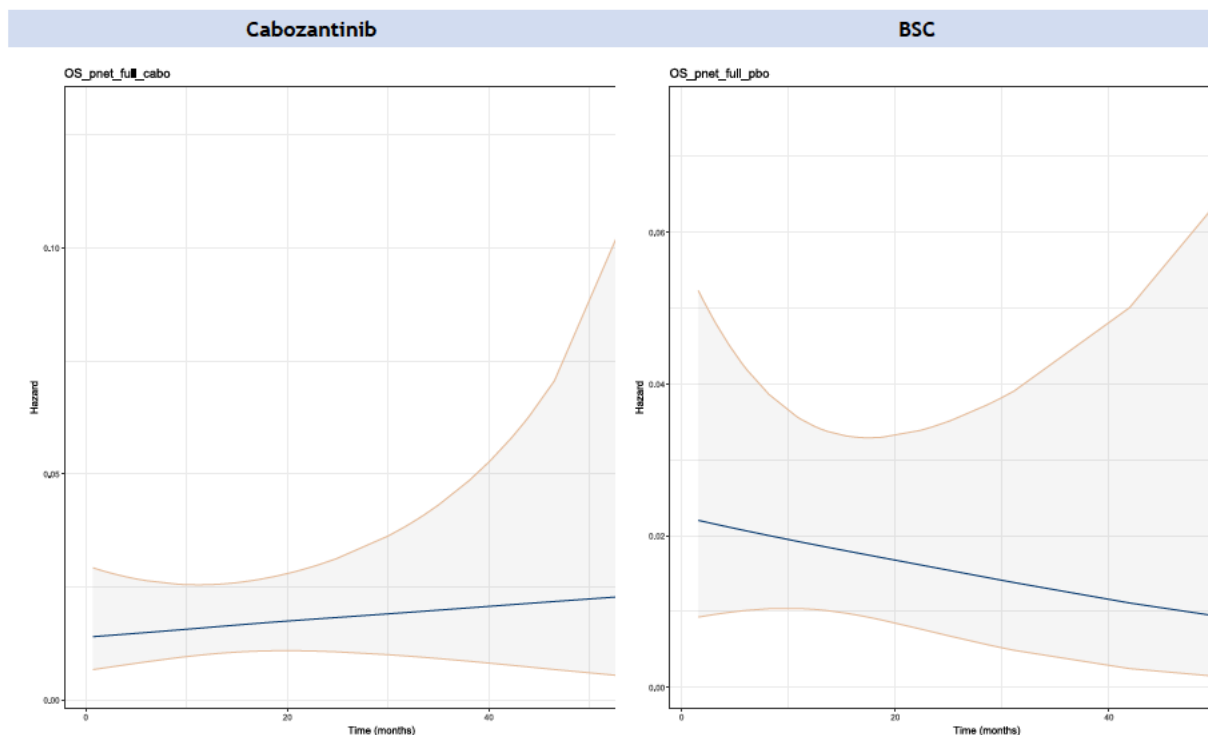
Rys. 21. OS kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



Rys. 22. OS kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



Rys. 23. OS pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).

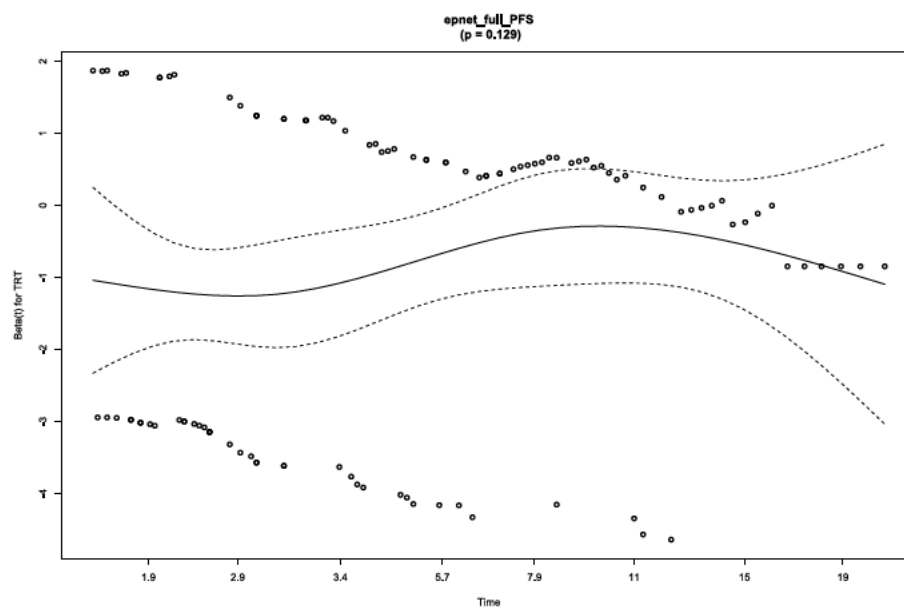


PFS

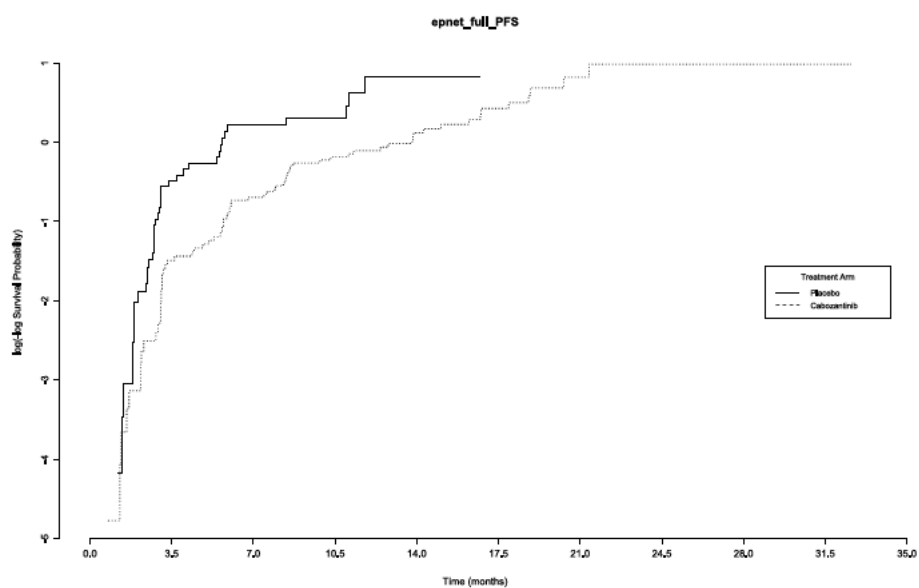
Analiza wykresów reszt Schoenfelda oraz skumulowanego log-hazardu wykazała pewne przesłanki naruszenia założenia proporcjonalnych hazardów zarówno dla kohorty epNET jak i kohorty pNET. Jednak wszystkie testy Schoenfelda miały wartości p powyżej 0,1, co sugeruje, że dowody mogą być niewystarczająco silne, aby odrzucić hipotezę zerową o proporcjonalności hazardów.

Mimo to ekstrapolacje PFS dopasowano oddzielnie dla ramion leku kabozantynib i placebo, tak aby założenie proporcjonalnych hazardów nie było wymagane.

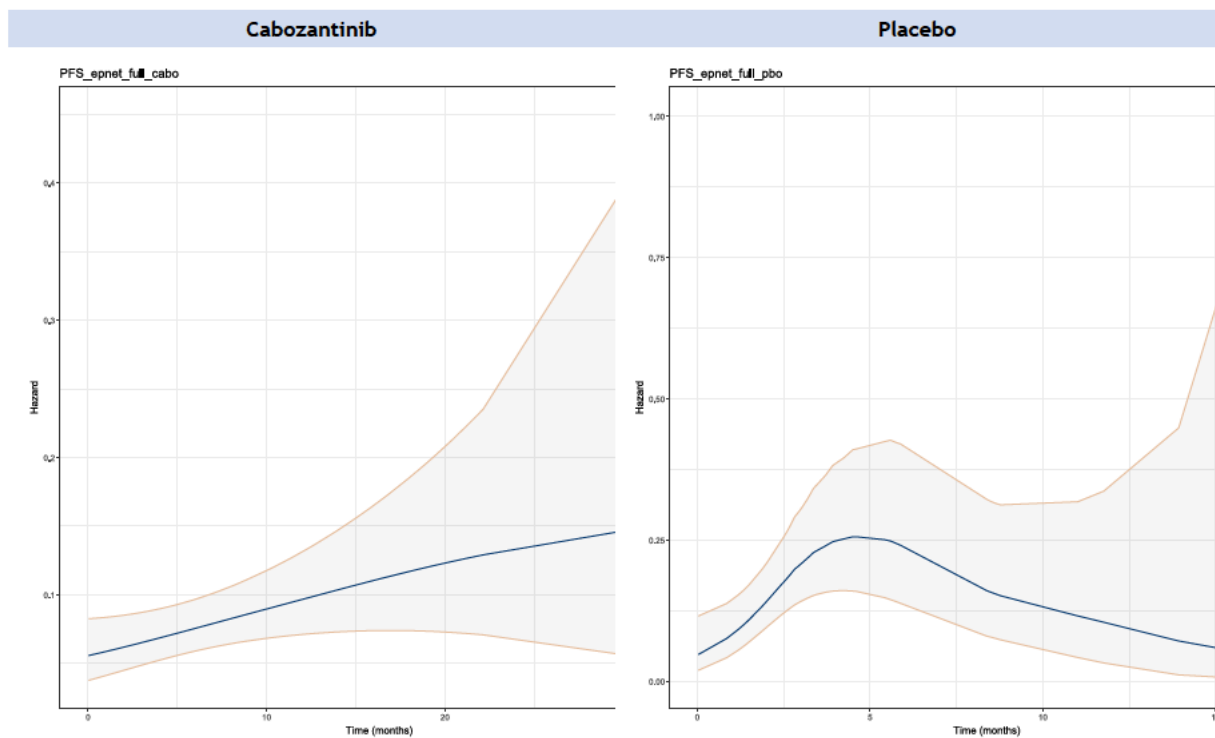
Rys. 24. PFS kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



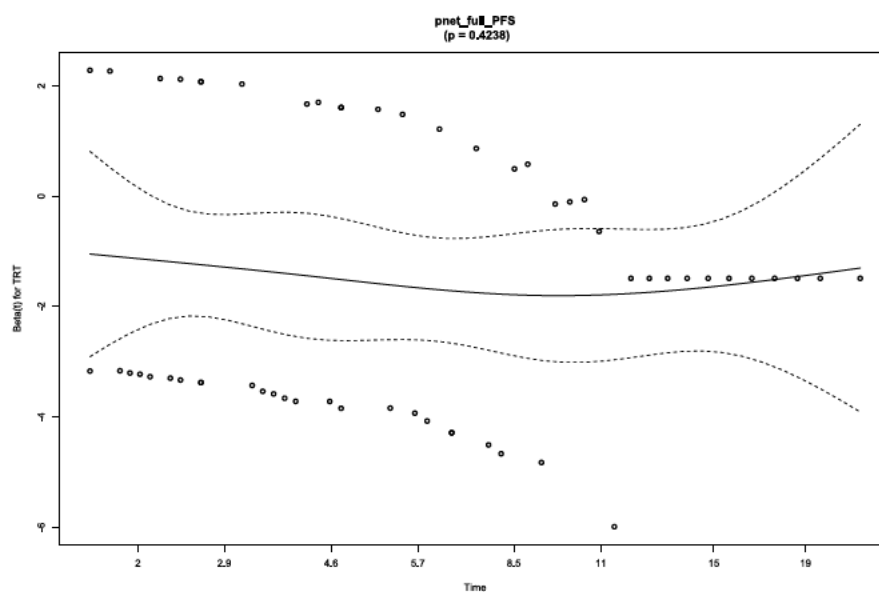
Rys. 25. PFS kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



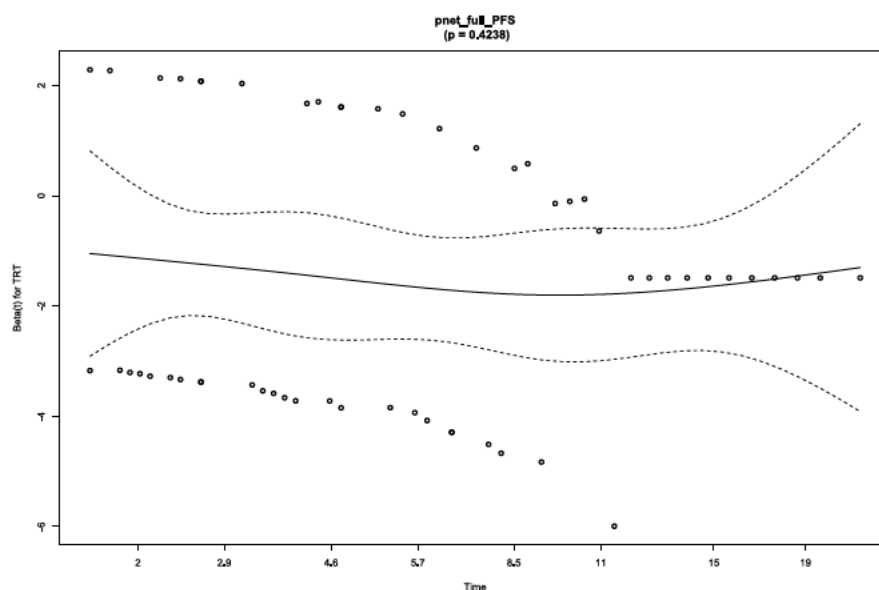
Rys. 26. PFS epNET: Wyglądzone wykresy hazardu (analiza ITT).



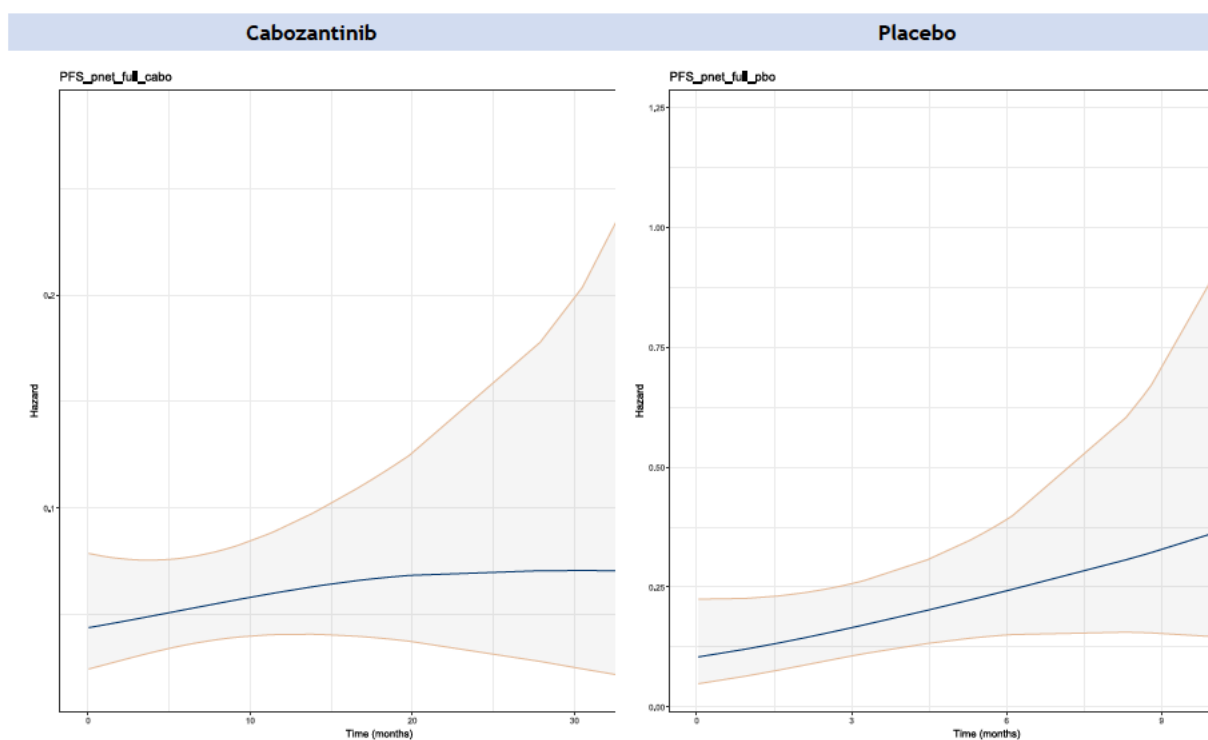
Rys. 27. PFS kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



Rys. 28. PFS kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



Rys. 29. PFS pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).

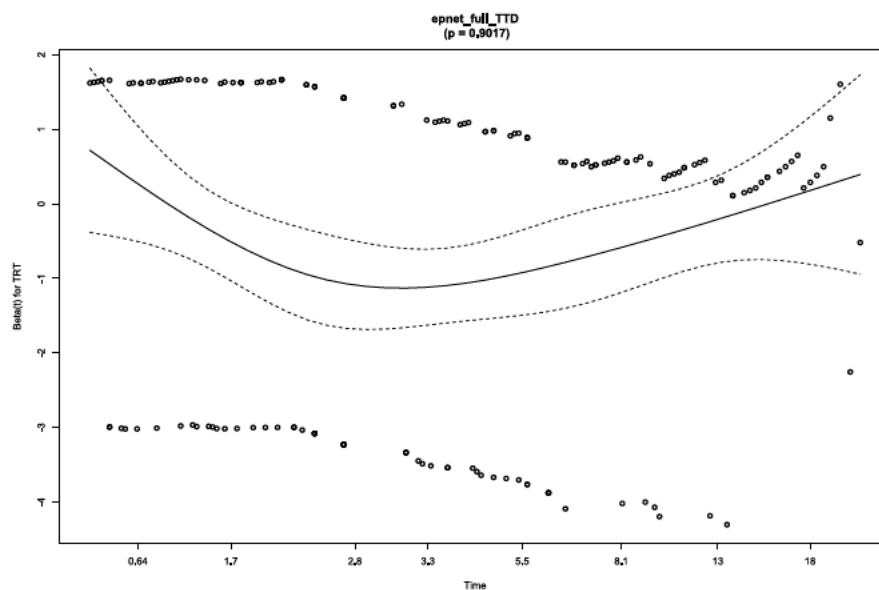


TTD

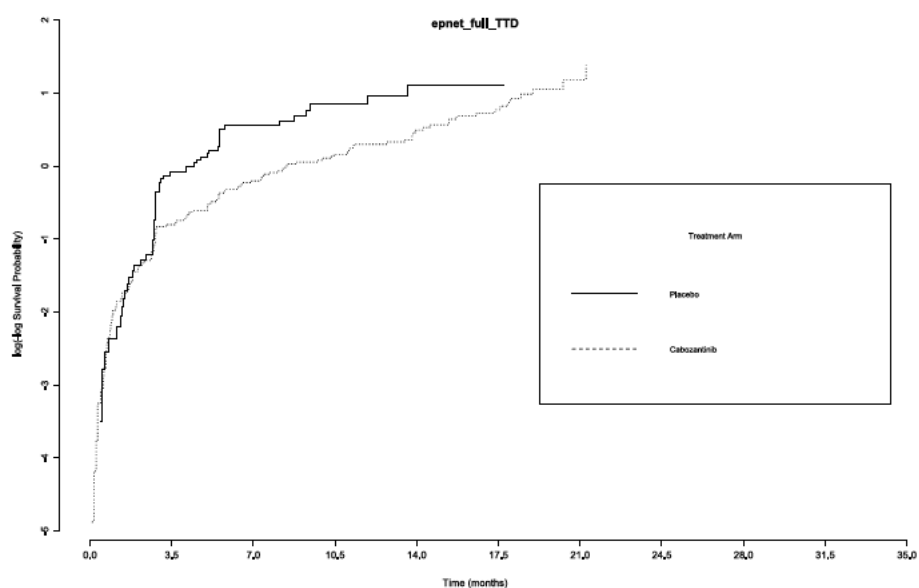
Analiza wykresów Schoenfelda oraz log skumulowanego hazardu wykazała pewne oznaki naruszenia założenia proporcjonalnych hazardów dla kohorty pNET. Wartość p testu Schoenfelda wyniosła 0,121 dla podgrupy pNET. Ponadto nie stwierdzono przekonujących dowodów naruszenia założenia proporcjonalnych hazardów dla całej kohorty pNET.

Mimo to ekstrapolacje TTD dopasowano osobno dla ramienia leku kabozantynib i placebo, aby nie było konieczne przyjmowanie założenia o proporcjonalnych hazardach.

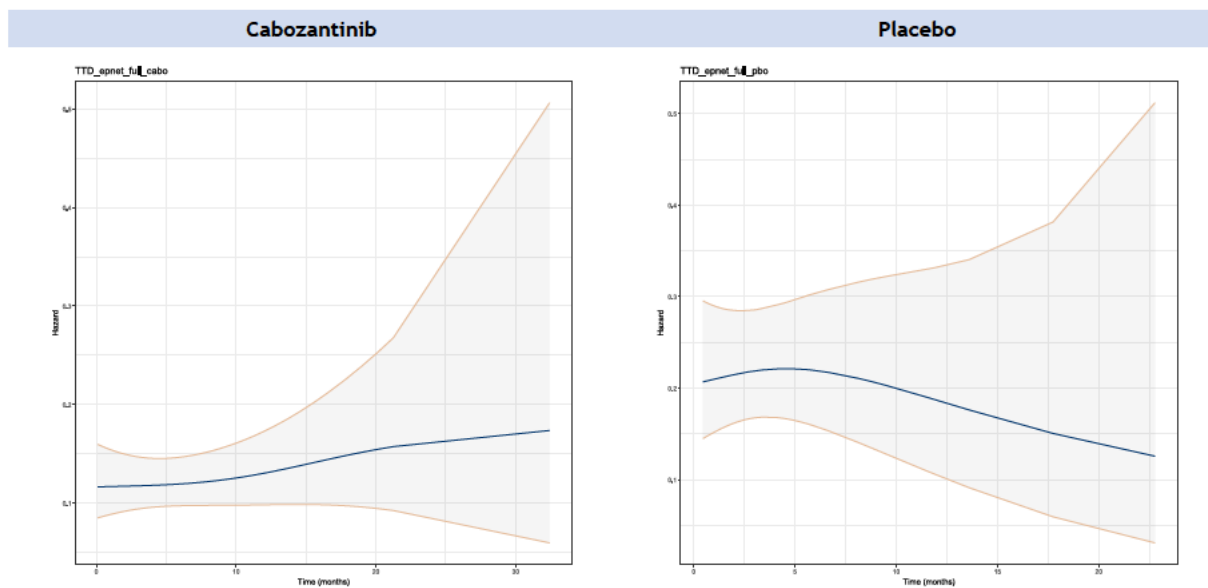
Rys. 30. TTD kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



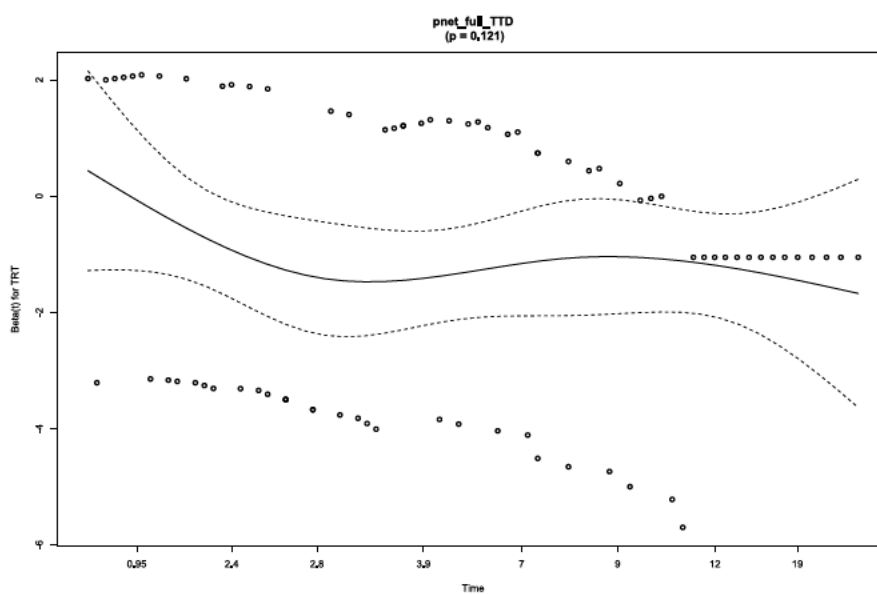
Rys. 31. TTD kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



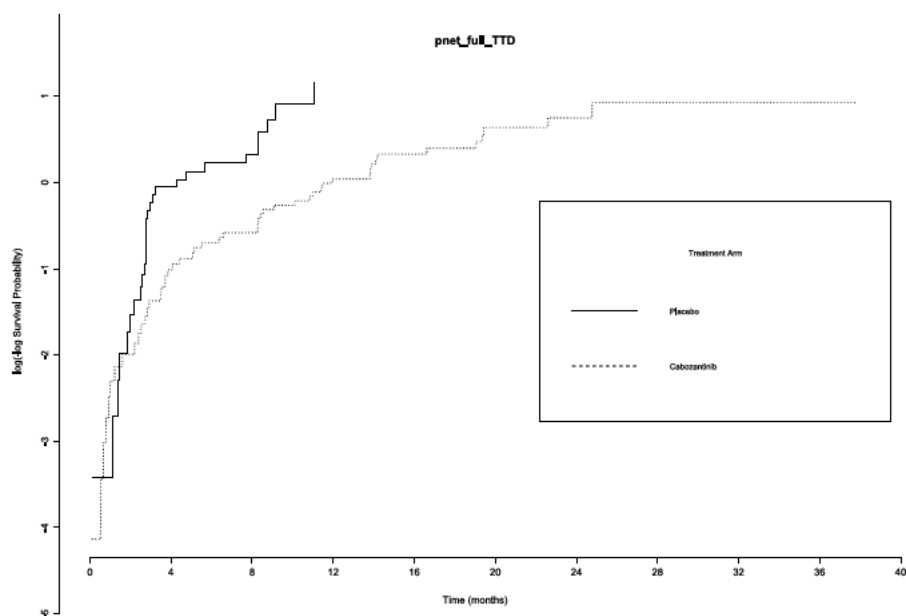
Rys. 32. TTD epNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).



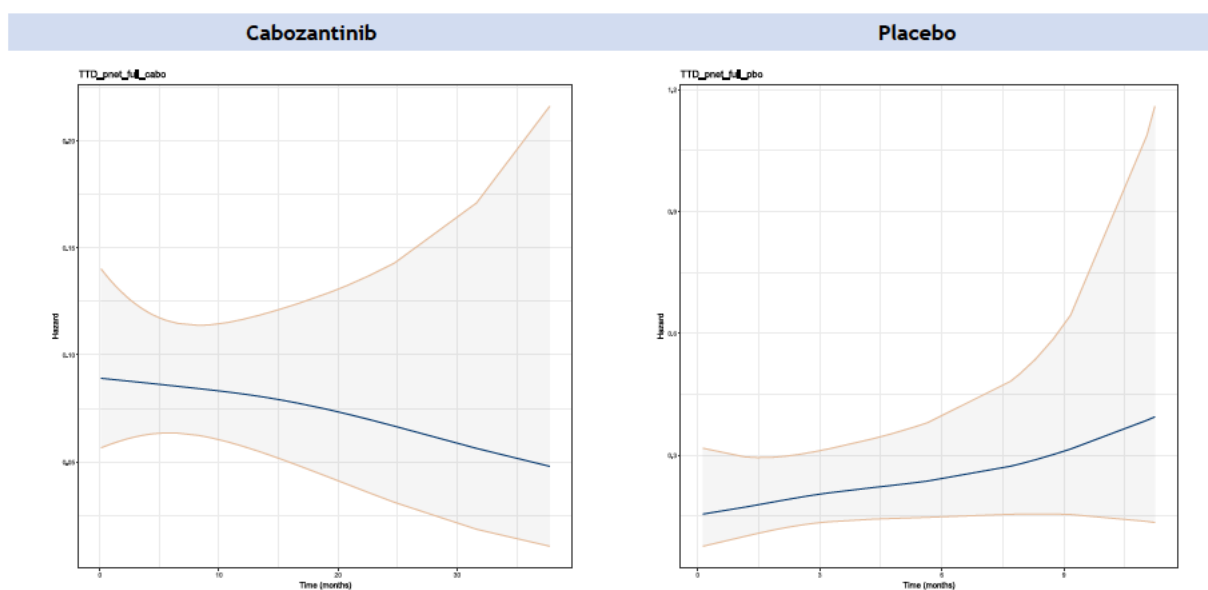
Rys. 33. TTD kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).



Rys. 34. TTD kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).



Rys. 35. TTD pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).



Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu.	14
Rys. 2. Ekstrapolacje OS dla ramienia leku kabozantynib.	18
Rys. 3. Ekstrapolacje OS dla ramienia BSC.	21
Rys. 4. Ekstrapolacje PFS dla ramienia leku kabozantynib.	24
Rys. 5. Ekstrapolacje PFS dla ramienia BSC.	27
Rys. 6. Ekstrapolacje TTD dla ramienia leku kabozantynib.	30
Rys. 7. Ekstrapolacje TTD dla ramienia BSC.	33
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.	69
Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.	69
Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET. ...	70
Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET.	70
Rys. 12 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.	77
Rys. 13 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.	77
Rys. 14 Wykres rozrzutu dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET. ..	78
Rys. 15 Krzywa akceptowalności dla porównania kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET.	78
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	86
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	92
Rys. 18. OS kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).	102
Rys. 19. OS kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	103
Rys. 20. OS epNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).	103
Rys. 21. OS kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).	104
Rys. 22. OS kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	104
Rys. 23. OS pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).	105
Rys. 24. PFS kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).	106
Rys. 25. PFS kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	106
Rys. 26. PFS epNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).	107
Rys. 27. PFS kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).	107
Rys. 28. PFS kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	108

Rys. 29. PFS pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).....	108
Rys. 30. TTD kohorta epNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).	109
Rys. 31. TTD kohorta epNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	109
Rys. 32. TTD epNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).....	110
Rys. 33. TTD kohorta pNET: wykres reszt Schoenfelda (analiza ITT).....	110
Rys. 34. TTD kohorta pNET: wykres log-skumulowanego hazardu (analiza ITT).	111
Rys. 35. TTD pNET: Wygładzone wykresy hazardu (analiza ITT).	111

Spis tabel

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.	9
Tab. 2. Ceny preparatów Cabometyx®.	12
Tab. 3. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji OS w ramieniu leku kabozantynib.	18
Tab. 4. Podsumowanie ekstrapolacji OS: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.	19
Tab. 5. Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.	20
Tab. 6. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, OS.	21
Tab. 7. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji OS w ramieniu BSC.	22
Tab. 8. Podsumowanie ekstrapolacji OS: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC.	23
Tab. 9. Ekstrapolowane wartości OS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.....	23
Tab. 10. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji PFS w ramieniu leku kabozantynib.	25
Tab. 11. Podsumowanie ekstrapolacji PFS: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.	26
Tab. 12. Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.	26
Tab. 13. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, PFS.	27
Tab. 14. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji PFS w ramieniu BSC.	28
Tab. 15. Podsumowanie ekstrapolacji PFS: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC. ...	29
Tab. 16. Ekstrapolowane wartości PFS w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.....	29
Tab. 17. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji TTD w ramieniu leku kabozantynib.	31
Tab. 18. Podsumowanie ekstrapolacji TTD: rekomendowane rozkłady dla ramienia leku kabozantynib.	32
Tab. 19. Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku leku kabozantynib.	32
Tab. 20. HR dla porównania kabozantynib vs BSC, TTD.	33
Tab. 21. Dopasowanie modelu dla parametrycznej ekstrapolacji TTD w ramieniu BSC.	34
Tab. 22. Podsumowanie ekstrapolacji TTD: rekomendowane rozkłady dla ramienia BSC. ..	35
Tab. 23. Ekstrapolowane wartości TTD w kluczowych punktach czasowych dla rekomendowanych rozkładów w przypadku BSC.....	35
Tab. 24. Zgrupowane zdarzenia niepożądane.	36
Tab. 25. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) stopnia 3 lub wyższego u ponad 5% pacjentów.	36

Tab. 26. Liczba pacjentów włączonych do subanalizy dotyczącej jakości życia (QoL) w badaniu CABINET, kwestionariusz EORTC.	38
Tab. 27. Statystyki opisowe.	38
Tab. 28. Oszacowane wartości użyteczności.	39
Tab. 29. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej oraz w scenariuszowej analizie wrażliwości.	40
Tab. 30. Dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.	41
Tab. 31. Przerwy w dawkowaniu według populacji.	43
Tab. 32. Koszt preparatów Cabometyx® (bez RSS).	43
Tab. 33. Koszt preparatów Cabometyx® (z RSS).	43
Tab. 34. Odsetek pacjentów stosujących SSA w badaniu CABINET.	44
Tab. 35. Dawkowanie SSA.	44
Tab. 36. Koszt SSA.	45
Tab. 37. Koszt kolejnych linii leczenia.	46
Tab. 38. Koszty podania leczenia.	46
Tab. 39. Zużycie poszczególnych zasobów w zakresie monitorowania leczenia na cykl.	48
Tab. 40. Koszty poszczególnych świadczeń uwzględnionych w ramach monitorowania leczenia.	48
Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów na cykl modelu.	49
Tab. 42. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.	49
Tab. 43. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	52
Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	53
Tab. 45. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	56
Tab. 46. Kliniczne i parametryczne szacunki przeżycia całkowitego (OS) dla leku kabozantynib i BSC.	59
Tab. 47. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + BSC vs BSC, pNET.	63
Tab. 48. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, pNET.	65
Tab. 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, pNET.	66
Tab. 50. Wyniki analizy podstawowej, kabozantynib + BSC vs BSC, epNET.	71
Tab. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena bez RSS, epNET.	73
Tab. 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, kabozantynib + BSC vs BSC, cena z RSS, epNET.	74
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 04.12.2025.	85

Tab. 54. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	86
Tab. 55. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	87
Tab. 56. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	87
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 04.12.2025.	90
Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 04.12.2025. ...	90
Tab. 59. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	92
Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	93
Tab. 61. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.	93
Tab. 62. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	95

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AEK Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2025.
- APD Cabometyx** Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AWA Lutathera** <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6387-253-2019-zlc>, dostęp online: 02.12.2025.
- Brabander 2017** Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 2017 Aug 15;23(16):4617-4624.
- Briggs 2006** Briggs A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
- CABINET** Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653-665.
- Casciano 2013** Casciano R, Wang X, Stern LS, et al. International Practice Patterns and Resource Utilization in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. Pancreas 2013;42:339-347.
- ChPL Sandostatin LAR** ChPL Sandostatin LAR, <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 02.12.2025.
- ChPL Somatuline Autogel** ChPL Somatuline Autogel, <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp online: 02.12.2025.
- Dasari 2019** Dasari A, Bergsland EK, Benson AB, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Advanced Lung Neuroendocrine Tumors in Real-World Settings: A Multicenter Retrospective Chart Review Study. Oncologist 2019;24:1066-1075.
- Fröss-Baron 2021** Fröss-Baron K, Garske-Roman U, Welin S, et al. 177Lu-DOTATATE therapy of advanced pancreatic neuroendocrine tumors heavily pretreated with chemotherapy: analysis of outcome, safety, and their determinants. Neuroendocrinology 2021;111(4):330-43.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2021.
- GUS 2024** Tablice trwania życia 2024, GUS, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html>, dostęp online: 02.12.2025.
- Hofland 2023** Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, Perren A, Petrucci S, Prasad V, Ruszniewski P, Thirlwell C, Vullierme MP, Welin S, Bartsch DK. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. J Neuroendocrinol. 2023;35(11):e13318.

IkarPro oktreotyd	Dane IkarPro dla oktreotydu. https://ikarpro.pl/pl/baza/#/chemotherapy/pricesReal?group_id=ceny&id=c&rel&locale=pl&method=show&search_type=advanced&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=80&szukane%5B%5D=Octreotidum& , dostęp online: 08.04.2026.
IkarPro lanreotyd	Dane IkarPro dla lanreotydu. https://ikarpro.pl/pl/baza/#/chemotherapy/pricesReal?group_id=ceny&id=c&rel&locale=pl&method=show&search_type=advanced&tryb%5B%5D=nazwa&obw_id_arg=80&szukane%5B%5D=Somatuline%20Autogel& , dostęp online: 08.04.2026.
Longworth 2014	Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Keetharuth AD, Brazier J. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technol Assess.</i> 2014;18(9):1-224.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> 2008;6:1-15.
Naraev 2023	Naraev BG, Mailman J, Halfdanarson TR, Soares HP, Mittra ES, Hallet J. Consideration of quality of life in the treatment decision-making for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2023 Jun;23(6):601-615.
NICE 2018	Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours NICE technology appraisal guidance 539. 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta539 , dostęp online: 02.12.2025.
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11613/documents , dostęp online: 2025.10.30.
NICE DSU14	Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit Technical Support Document 14. Sheffield: School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield; 2013.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 30 października 2023 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
Schnell 2024	Rylie R. Schnell , Regina M. Koch , Rachel A. Eiring , Morgan C. Miller , Patrick W. McGarrah , Timothy J. Hobday & Thorvardur R Halfdanarson. Cabozantinib therapy in patients with previously treated well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (G3 NETs). NANETS2024 17th Annual Multidisciplinary NET Medical Symposium NANETS 2024 Clinical - Chemo/SSA/Biologics (19 abstracts).
Swinburn 2012	Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(4):681-687.
TA1011	NICE. NICE, TA1011. Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease, https://www.nice.org.uk/guidance/ta1011/documents/committee-papers , dostęp online: 02.12.2025.
TA449	Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression NICE technology appraisal guidance 449. 2017, https://www.nice.org.uk/guidance/ta449 , dostęp online: 02.12.2025.
TA476	NICE. NICE, TA476. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer,

	https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/documents/committee-papers , dostęp online: 02.12.2025.
TA789	NICE. NICE, TA789. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations, https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/documents/committee-papers , dostęp online: 02.12.2025.
TA898	NICE. NICE, TA898. Dabrafenib with trametinib for treating advanced BRAF V600 mutation positive non-small-cell lung cancer, https://www.nice.org.uk/guidance/ta898/documents/committee-papers , dostęp online: 02.12.2025.
TA911	NICE. NICE, TA911. Selpercatinib for untreated RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer, https://www.nice.org.uk/guidance/ta911/documents/committee-papers , dostęp online: 02.12.2025.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
White 2022	White BE, Rous B, Chandrakumaran K, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. <i>Lancet Reg Health Eur</i> 2022;23:100510. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100510