

ANALIZA EKONOMICZNA

NIWOLUMAB (OPDIVO®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO U DOROSŁYCH PACJENTÓW PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: maj 2016

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak M PLR.4600.1200.2016.3.MG: 12 października 2016.

Uzupełnienia dokonano w rozdziałach: 3.1, 6, A.1.1.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie dokumentu tekstowego
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego, dostosowanie arkusza obliczeń
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego

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

Kontrola obliczeń dostosowanie modelu: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory	13
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów	13
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. METODYKA	16
2.1. Technika analityczna	16
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	17
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	20
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	20
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	21
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Efektywność interwencji	25
3.2.1. Rozkład pacjentów na stany zaawansowania choroby	25
3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	27
3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)	33
3.2.4. Podsumowanie	39
3.3. Działania niepożądane	40
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	41

3.5. Koszty.....	43
3.5.1. Koszty leków	43
Niwolumab.....	43
Ewerolimus.....	43
3.5.2. Koszty podania leku	44
3.5.3. Koszt monitorowania terapii.....	44
3.5.4. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	45
3.5.5. Koszty po progresji choroby.....	46
3.5.6. Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)	47
4. WYNIKI	50
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	50
4.2. Wyniki analizy podstawowej	50
4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	50
4.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	51
4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	52
4.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	52
4.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	54
5. WYNIKI DLA UŚREDNIONEJ KRZYWEJ PFS.....	56
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	56
5.2. Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	56
5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	57
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	58
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	58
6.2. Wyniki.....	59
6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	59
6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	60
6.2.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości	61
7. WALIDACJA.....	62
7.1. Walidacja wewnętrzna	62
7.2. Walidacja konwergencji.....	62
7.3. Walidacja zewnętrzna	63
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	65
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych.....	65
Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	65

9. OGRANICZENIA	68
10. DYSKUSJA	69
11. BIBLIOGRAFIA	72
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	74
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	76
ANEKS A	79
A.1. Strategie wyszukiwania.....	79
A.1.1. Analizy ekonomiczne	79
A.1.2. Użyteczności.....	80
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	82
A.3. Parametry modelu.....	82

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najskuteczniejsze leczenie wspomagające (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
mRCC	Rozsiany (metastatyczny) rak nerkowokomórkowy (<i>metastatic Renal Cell Carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
PD	Choroba po progresji (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (<i>United States of America</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) [1] w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, *renal cell carcinoma*) w ramach programu lekowego leczenia niwolumabem.

■ Metodyka

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

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla niwolumabu [2], populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Ocenianą interwencją stanowi niwolumab (Opdivo®) [1] podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Program lekowy zakłada leczenie trwające do czasu wystąpienia progresji choroby. Jako komparator przyjęto ewerolimus (Afinitor®) [3] w dawce zgodnej z zapisami programu lekowego (10 mg/dzień) [4].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model Markowa opracowany przez firmę Pharmerit, który dostosowano do warunków polskich. Dane dotyczące skuteczności terapii, między innymi w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression free survival*, PFS), zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego CheckMate025 (badanie rejestracyjne dla niwolumabu) [5], porównującego niwolumab i ewerolimus. Ze względu na różnice między badaniem CheckMate 025 i kryteriami włączenia do programu lekowego dotyczące możliwości stosowania kolejnych linii terapii po progresji, wykorzystano dodatkowo dane z badania rejestracyjnego dla ewerolimusu w zakresie przeżycia całkowitego. W badaniu tym pacjenci nie stosowali kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii ewerolimusem, podobnie jak pacjenci leczeni w Polsce w ramach programu lekowego. W badaniu CheckMate 025 niwolumab charakteryzował się dłuższym przeżyciem bez progresji od ewerolimusu, jednakże różnica między lekami w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania nie była istotna statystycznie. Natomiast, przeprowadzona przez autorów badania analiza wrażliwości post hoc, wykazała, że niwolumab w porównaniu z ewerolimusem w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu. Zróżnicowanie krzywych PFS pomiędzy niwolumabem a ewerolimusem wydaje się być zasadne i takie postępowanie zostało przyjęte w analizie podstawowej. Niemniej jednak rozważono dodatkowy scenariusz, w którym zrównano krzywe PFS dla obu leków. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe oraz uwzględniono użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 025 oraz badań odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania literatury.

Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, monitorowanie leczenia, leczenie działań

niepożądanych, leczenie po progresji, opieka paliatywna. Roczne stopy dyskontowe ustalono na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość proggu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 125 955 zł.

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

■ Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych dla różnych krzywych PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W grupie niwolumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu do ewerolimusu, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1424 dla niwolumabu oraz 1,5094 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,633. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych dla tej samej krzywej PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści zdrowotne w postaci wydłużenia życia o ponad pół roku oraz poprawy jego jakości.

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1330 dla niwolumabu oraz 1,5185 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,6146. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Wyniki oceny ekonomicznej dla różnych krzywych PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

Z uwzględnionym RSS w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi [REDAKTOWANE] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 136 329,03 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o [REDAKTOWANE]. Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem wynikały m.in. dłuższego stosowania niwolumabu (11,66 miesiąca vs 7,57 miesiąca), co wynika z wydłużenia czasu do progresji.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE], przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

Wyniki oceny ekonomicznej dla tej samej krzywej PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

Z uwzględnionym RRS w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi [REDAKTOWANE], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 165 673,52 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o [REDAKTOWANE].

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie ██████████, przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

■ Wnioski

Niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z ewerolimusem w populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerki jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Czynnikiem determinującym różnicę w kosztach pomiędzy analizowanymi lekami jest uwzględniony w modelu dłuższy czas do progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem, który determinuje długość trwania terapii. Należy podkreślić, że w przypadku założenia braku różnic pomiędzy lekami w zakresie PFS inkrementalne koszty zdecydowanie zmniejszają się, przy zachowaniu podobnego zysku w QALY.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) [1] w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, *renal cell carcinoma*) z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Interwencja

Interwencję ocenianą stanowi niwolumab (Opdivo®) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg masy ciała w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.[1]

Komparatory

Komparatorem dla niwolumabu w ramach analiz HTA będzie inhibitor kinazy serynowo-treoninowej – ewerolimus (Afinitor®) stosowany w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC po terapii antyangiogennej w dawce zgodnej z zaleceniami zawartymi w ChPL.[3]

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang.: *renal cell carcinoma*) to przeważnie złośliwy nowotwór nerki, cechujący się agresywnym przebiegiem. Nowotwór ten w większości przypadków wywodzi się z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe, rzadko z innych struktur nerki. Szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, tworząc przerzuty w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, mózgu i kościach. Rak nerkowokomórkowy przyjmuje w klasyfikacji ICD-10 oznaczenie C-64.[6]

Według aktualnej klasyfikacji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia się kilka wariantów histologicznych RCC, określanych na podstawie badania mikroskopowego wycinka tkanki nowotworowej oraz badań genetycznych. Do najczęściej występującymi typów RCC należą rak jasnokomórkowy, brodawkowaty i chromofobny. Spośród wymienionych typów rak jasnokomórkowy (ccRCC) cechuje się najwyższym stopniem zaawansowania, w tym obecnością odległych przerzutów oraz najwyższym stopniem złośliwości histologicznej w momencie wykrycia. Stanowi 75-80% wszystkich nowotworów nerki.[6]

Rak nerkowokomórkowy w początkowym okresie rozwija się bezobjawowo. Klasyczna triada objawów: krwimocz, ból oraz namacalny guz występuje u około 10% pacjentów. Pojedynczo, każdy z typowych objawów obserwowany jest u 50-60% pacjentów (krwimocz), 40% pacjentów (ból) i 30-40% pacjentów (namacalny guz). Pozostałe objawy są wysoce niespecyficzne tj. gorączka, nocne poty, utrata wagi czy ogólne złe samopoczucie. U około 2% mężczyzn w przebiegu RCC występują żylaki powrózka nasiennego. U około 30% chorych występują tzw. objawy paranowotworowe, będące wynikiem wydzielania przez guz substancji biologicznie czynnych tj. renina, erytropoetyna, glukagon, insulina, parathormon, gonadotropiny, hormon ACTH podobny, aldosteron lub cytokiny. Mogą one powodować m.in. podwyższenie ciśnienia krwi, hiperkalcemię, amyloidozę i szereg innych zaburzeń.[6]

Choroba rozwija się etapowo. W I stopniu zaawansowania guz osiąga wielkość poniżej 7 cm w najdłuższym wymiarze, i jego występowanie ograniczone jest wyłącznie do nerki. W przypadku II stopnia zaawansowania, guz występuje również wyłącznie w nerce, jednak jego wielkość przekracza 7 cm w najdłuższym wymiarze. W dalszym przebiegu choroby guz rozrastając się nacieka główne żyły oraz gruczoł nadnercza, powięź nerkową oraz co najmniej jeden z okolicznych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania). Ostatecznie guz rozrasta się poza powięź nerkową, zajmując więcej niż jeden węzeł chłonny i tworząc przerzuty do innych narządów (etap IV).[6]

Przyjmuje się że >50% przypadków RCC diagnozowanych jest przypadkowo, bezinwazyjnymi metodami obrazowania w ramach rutynowych badań lub wyniku występowania u pacjentów licznych niespecyficznych objawów.[6]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie klinicznej.[6]

1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi niwolumab (Opdivo®) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg masy ciała w ciągu 60 minut co 2 tygodnie.[1]

Produkt leczniczy Opdivo® dostępny jest w dwóch opakowaniach:

- Opdivo®, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, dawka 0,01 g/ml, opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501
- Opdivo®, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, dawka 0,01 g/ml, opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518

Szczegółowe informacje o niwolumabie przedstawiono w analizie klinicznej.[6]

1.4. Komparatory

Komparatorem dla niwolumabu w ramach analiz HTA będzie inhibitor kinazy serynowo-treoninowej – ewerolimus (Afinitor®) stosowany w drugiej linii leczenia zaawansowanego RCC po terapii antyangiogennej w dawce zgodnej z zaleceniami zawartymi w ChPL.[3]

1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.[7]

Z kolei zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia).[8]

Komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez niwolumab (Opdivo®).[1] Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antyangiogennego konieczne jest wdrożenie kolejnej linii leczenia opierającej się na lekach ukierunkowanych molekularnie, innych niż dotychczas stosowane.

Dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej (inhibitory TKI) rekomendowały aksytynib [9] lub ewerolimus.[3] Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez NCCN i EAU w 2016 roku, w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej rekomendują w pierwszej kolejności niwolumab. Podstawę do zmiany wskazań wytycznych praktyki klinicznej stanowiły wyniki randomizowanego badania klinicznego, które wykazały, iż niwolumab w

porównaniu z ewerolimusem pozwala na znamiennej statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej. Tym samym najnowsze zalecenia wskazują, iż w obliczu dostępności opcji o wyższej efektywności klinicznej ewerolimus oraz aksytynib nie powinny być rozważane jako standard postępowania w przedmiotowym wskazaniu i najprawdopodobniej w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu będą zastępowane przez ocenianą interwencję. Należy przy tym podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi obecnie nie istnieją dowody pozwalające na wskazanie, która ze stosowanych dotychczas opcji leczenia – ewerolimus czy aksytynib – pozwala na uzyskanie większych korzyści klinicznej w przedmiotowym wskazaniu. Dotychczas nie przeprowadzono bowiem badań porównujących aksytynib z ewerolimusem w sposób bezpośredni, a oszacowania z dostępnych porównań pośrednich cechują się wysoką niepewnością wynikającą z wysokiej heterogenności badań oraz konieczności porównania poprzez szereg komparatorów. Dlatego też wytyczne traktują obie wymienione opcje jako równorzędne pod względem korzyści klinicznej.[6]

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej w dużej mierze są zgodne z dotychczasowymi wytycznymi praktyki klinicznej umożliwiając pacjentom bezpłatną terapię z wykorzystaniem:

- aksytynibu po terapii sunitynibem lub pazopanibem stosowanych jako leczenie I linii lub po niepowodzeniu immunoterapii,
- ewerolimusu po terapii sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające (II linia) lub po wcześniejszej immunoterapii (III linia).

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny w Polsce aksytynib oraz ewerolimus mogą być rozważane jako potencjalne komparatory dla niwolumabu, , przy czym wyniki dostępnych danych sprzedażowych wskazują, iż ewerolimus stanowi obecnie najczęściej stosowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej. Według własnych oszacowań całkowitą liczbą pacjentów z RCC leczonych ewerolimusem w 2015 roku wynosiła 482, zaś w aksytynib otrzymywało 182 chorych.[10]

Ocena dostępności dowodów naukowych, przeprowadzona w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej oraz opracowaniach wtórnych wskazuje, iż niwolumab może być porównany w sposób bezpośredni jedynie z ewerolimusem w oparciu o randomizowane badanie kliniczne. Z kolei ocena względem aksytynibu wymagałaby przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez szereg komparatorów (niwolumab vs ewerolimus vs placebo vs sorafenib vs aksytynib) w oparciu o badania o dużym stopniu heterogeniczności w odniesieniu do populacji, stosowanych terapii poprzedzających oraz leczenia dodatkowego. Taki rodzaj porównania w oparciu o łańcuch komparatorów dodatkowych prowadzi do akumulacji niepewności oszacowań na poszczególnych etapach analizy, zaś brak możliwości utworzenia sieci porównań uniemożliwia ocenę spójności (ang.: *consistence*) wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami. Tym samym, porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem oraz aksytynibem należy uznać za niewskazane, gdyż oszacowania efektywności względnej uzyskane w

jego wyniku charakteryzowałyby się niską wiarygodnością i mogłyby prowadzić do nieprawidłowego wnioskowania.

Mając na uwadze powyższe w ramach analiz HTA komparatorem dla niwolumabu będzie ewerolimus, który stanowi opcję rekomendowaną przez dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej, jest dostępny nieodpłatnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, a dostępne dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie obu opcji na podstawie badania o wysokiej wiarygodności (RCT), co ogranicza ryzyko niewłaściwego wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem leku ewerolimus jako komparatora w analizach HTA przemawia fakt, iż w warunkach polskich, przy uwzględnieniu standardowego dawkowania jest to opcja tańsza w porównaniu z aksytynibem. Ponadto należy podkreślić, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej skuteczność aksytynibu nie różni się od skuteczności ewerolimusu, co przy uwzględnieniu niższych kosztów terapii tego ostatniego sprawia, że wybór ewerolimusu jako komparatora jest jednocześnie podejściem konserwatywnym.

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną [6], w której oceniono efektywność niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice w efektywności analizowanej interwencji w porównaniu z ewerolimusem. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [7] oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [8].

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto modelu Markowa opracowanym przez firmę Pharmerit (*BMS RCC Outcomes Model*), nazywanym dalej modelem RCC. Model został wykonany w programie MS Excel 2013. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację danych odpowiednich dla warunków polskich. Wszelkie zmiany obliczeniowe wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.2. Struktura modelu

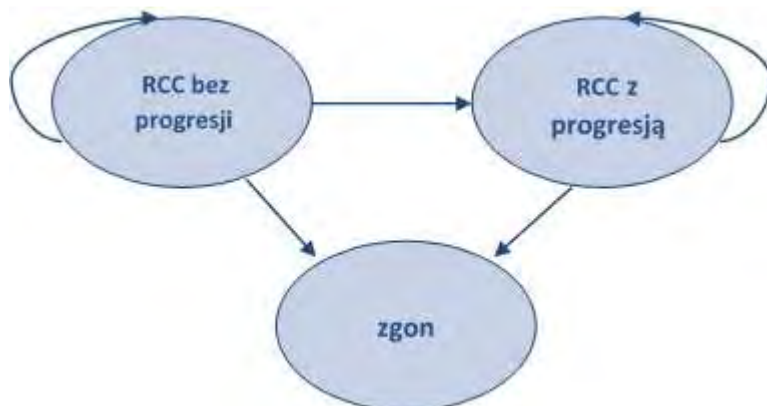
Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny modelu *BMS RCC Outcomes Model*, nazywanym dalej modelem RCC. Model został opracowany przez globalnego dostawcę – firmę Pharmerit. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację danych odpowiednich dla warunków polskich. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model RCC skonstruowano jako kohortowy model Markowa zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu

przeprowadzenia symulacji Monte-Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) wykorzystano język VBA.

W modelu wyodrębniono 3 stany zdrowia: zaawansowany lub przerzutowy rak nerkowokomórkowy bez progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie w całym horyzoncie czasowym analizy. Długość cyklu wybrano tak, aby opowiadała częstotliwości podania ocenianego leku oraz komparatorów. Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Struktura modelu



Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efektywność analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej użyteczności.

W modelu założono, że pacjenci stosują niwolumab lub ewerolimus do momentu wystąpienia progresji choroby. Założenie to jest zgodne z protokołem badania klinicznego CheckMate 025.

2.3. Populacja docelowa

Zgodnie z projektem programu lekowego dla niwolumabu populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (niwolumab) z ewerolimusem. Opis tych interwencji, w tym dawkowania przedstawiono w rozdziałach 1.3 oraz 1.4. Dawkowanie uwzględnione w analizie zgodne jest z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych, aktualnym programem lekowym (ewerolimus) oraz projektem programu lekowego (niwolumab).

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [8], analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Ze względu na zakładany sposób finansowania niwolumabu oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym. Uznano, że ze względu na niewielki odsetek pacjentów żyjących po 25 latach (0,6% dla niwolumabu, 0,3% dla ewerolimusu dla sparametryzowanej krzywej z badania CheckMate 025 [5]), można uznać taki horyzont za odpowiadający dożywności.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [6]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*),
- odpowiedź na leczenie (ORR, *objective response rate*),
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Schematy dawkowania	Obowiązujący program lekowy (ewerolimus) – rozdz.1.4 proponowany program lekowy (niwolumab) – rozdz. 1.3
Efektywność i śmiertelność	Badanie rejestracyjne CheckMate 025 [5] włączone do analizy klinicznej [6], badanie Motzer 2010 [11]
Odpowiedź na leczenie	Badanie rejestracyjne CheckMate 025 [5] włączone do analizy klinicznej [6]

Kategoria	Źródło danych
Użyteczności stanów zdrowia	Badanie rejestracyjne CheckMate 025 [5] przy zastosowaniu polskich norm użyteczności, doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. 3.4
Działania niepożądane	Badanie rejestracyjne CheckMate 025 [5] włączone do analizy klinicznej [6]

W obliczeniach analizy wykorzystano parametryzację krzywych PFS oraz OS. Krzywe PFS sparametryzowano na podstawie krzywych rzeczywistych PFS raportowanych w badaniu klinicznym CheckMate 025 [5]. Pacjenci włączeni do badania CheckMate 025 po progresji choroby otrzymywali terapię lekami przeciwnowotworowymi (np. ewerolimus, aksyтынib, pazopanib, sorafenib, sunitynib). Zapisy aktualnego i proponowanego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów w zdefiniowanej populacji docelowej wskazują, iż po niepowodzeniu leczenia niwolumabem i ewerolimusem terapia przeciwnowotworowa nie jest kontynuowana (pacjenci mogą otrzymywać jedynie leczenie przeciwbólowe, BSC). W związku z powyższym krzywe OS raportowane w badaniu uznano za nieodpowiadające polskiej praktyce klinicznej.

Poszukiwano alternatywnych danych, odpowiadających polskiej praktyce klinicznej, w której pacjenci po progresji choroby przerywają leczenie przeciwnowotworowe. W charakterystyce produktu leczniczego ewerolimusu [3] dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są opisane wyniki badania RECORD-1 (CRAD001C2240) [12], którego metodyka odpowiada rzeczywistości polskiej, brak tam jednak wystarczających danych do wyznaczenia krzywej ogólnego przeżycia. Odpowiednie dane odnaleziono w poświęconej temu badaniu publikacji (Motzer 2010 [11]). W związku z powyższym publikacja Motzer 2010 została wykorzystana przy parametryzacji krzywej OS.

Całkowite przeżycie wśród pacjentów stosujących niwolumab modelowano przy zastosowaniu sparametryzowanej krzywej OS dla ewerolimusu i HR raportowanego w badaniu CheckMate 025 [5] porównującego przeżycie między niwolumabem i ewerolimusem. Należy spodziewać się, że stosowanie bądź nie leków przeciwnowotworowych po progresji choroby nie wpływa na relację przeżycia między analizowanymi interwencjami, w szczególności uwzględniając fakt, że dla pacjentów po progresji choroby dostępne były te same leki. Uznano więc wykorzystanie parametru z badania CheckMate 025 za właściwe również w sytuacji, gdy po progresji w przypadku wszystkich pacjentów przerywane jest przeciwnowotworowe z powodu progresji. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości wykorzystano krzywą OS dopasowaną do danych z badania CheckMate 025.

W obliczeniach wykorzystano dane na temat odpowiedzi na leczenie oceniane w badaniu CheckMate 025 zgodnie z kryterium RECIST 1.1. Dane te zostały wykorzystane do zróżnicowania użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów bez progresji w zależności od ich odpowiedzi na leczenie. Niwolumab wykazał istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) w porównaniu do ewerolimusu (OR = 5,98; CI 95% [3,68; 9,72]. Odsetek pacjentów z odpowiedzią w kolejnych cyklach został wyznaczony na podstawie ORR dla ewerolimusu (5,35%) w czasie 3,7 miesiąca (mediana długości trwania terapii

ewerolimusem). Dla wyznaczenia odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla niwolumabu, zastosowano OR z porównania niwolumab vs ewerolimus odsetka pacjentów z ewerolimusu.

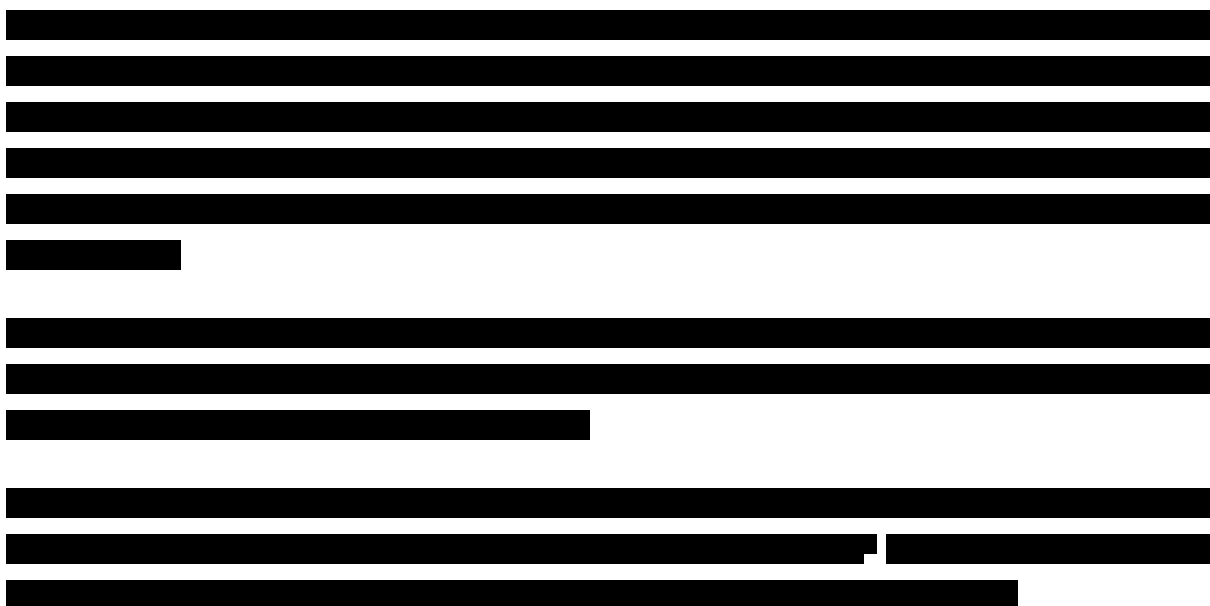
Szczegółowy opis parametryzacji krzywych PFS oraz OS przedstawiono w rozdziałach 3.2.2 oraz 3.2.3.

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszt monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia).

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W dostosowywanym modelu RCC długość cyklu wynosi 4 tygodnie (a zatem jest względnie krótka), niemniej jednak uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [14]

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

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną

analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów dopasowania wyznaczonych krzywych przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny;
- dla użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta.[15]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- źródła danych na temat użyteczności stanów zdrowia,
- kosztu ewerolimusu,
- źródła danych na temat ogólnego przeżycia pacjentów,
- metody dopasowania krzywych PFS,
- długości trwania terapii lekami przeciwnowotworowymi,
- odsetka pacjentów z całkowitą, lub częściową odpowiedzią na leczenie po 25 cyklu.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Mediana wieku pacjentów, oraz odsetek kobiet zostały zaczerpnięte z badania CheckMate 025 [5]. Ze względu na schemat dawkowania niwolumabu konieczne było uwzględnienie w obliczeniach masy ciała pacjentów. Do wyznaczenia masy ciała dla kobiet i mężczyzn wykorzystane zostały dane na temat BMI Polaków w grupach wiekowych opisane w raporcie GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 r.[16]. Zgodnie z medianą wieku pacjentów badania CheckMate 025 do analizy wykorzystano dane dla osób w wieku 60-69 lat, na podstawie których obliczono średnią masę ciała dla kobiet i mężczyzn, oraz odchylenie standardowe w celu zbadania wpływu zmiany masy ciała na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości minimalne i maksymalne masy ciała dla kobiet i mężczyzn. Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem częściej występującym u mężczyzn niż kobiet, dlatego dla średniej masy ciała wykorzystywanej w modelu jako wagi postanowiono użyć odsetka kobiet i mężczyzn raportowanego w badaniu CheckMate 025.

Bazowa charakterystyka pacjentów wykorzystana w analizie jest przedstawiona w tabeli poniżej (Tabela 2). Wartości masy ciała wykorzystane do obliczeń w ramach analizy wrażliwości zostały przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	62	CheckMate 025 [5]
Odsetek kobiet	24,6%	CheckMate 025 [5]
Masa ciała	Kobiety	71,00 kg Dane wyznaczone na podstawie raportu GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 r.[16]
	Mężczyźni	83,86 kg Dane wyznaczone na podstawie raportu GUS o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 r.[16]
Masa ciała wykorzystywana w modelu	80,70 kg	Wyznaczone na podstawie średniej masy ciała kobiet i mężczyzn ważonej odsetkiem kobiet.

Tabela 3.
Wartości masy ciała wykorzystane do obliczeń w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Płeć	Średnia	Odchylenie standardowe	Wartość w analizie wrażliwości
Scenariusz 7a	Kobiety	71,00 kg	10,28 kg	60,72 kg
	Mężczyźni	83,86 kg	10,75 kg	73,11 kg
Scenariusz 7b	Kobiety	71,00 kg	10,28 kg	81,28 kg
	Mężczyźni	83,86 kg	10,75 kg	94,61 kg

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Rozkład pacjentów na stany zaawansowania choroby

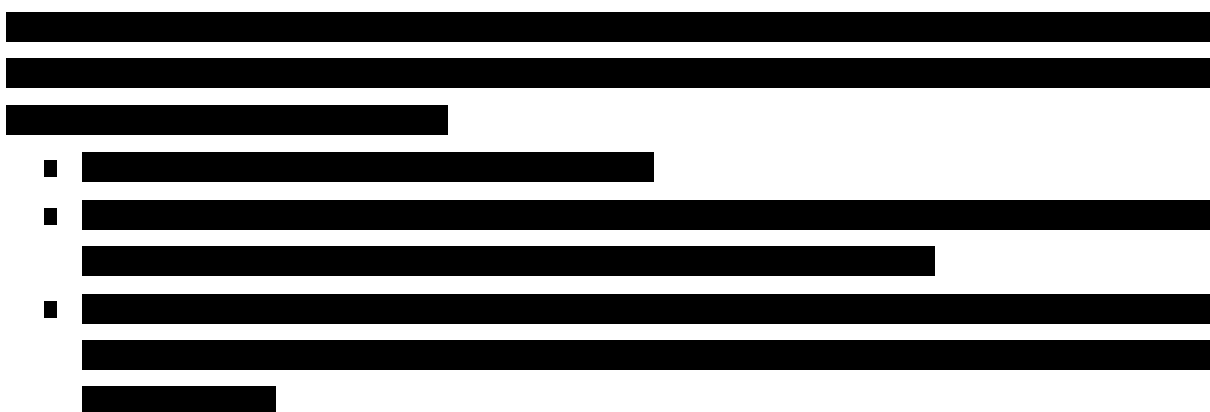
Rozkład pacjentów na poszczególne stany choroby został wyznaczony na podstawie sparametryzowanych krzywych dopasowanych do danych określających prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowite prawdopodobieństwo przeżycia (OS). Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia dla PFS i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

$$RCC \text{ bez progresji} = P(PFS)$$

$$Zgon = 1 - P(OS)$$

$$RCC \text{ z progresją} = P(OS) - P(PFS)$$

W analizie wykorzystano krzywe PFS przedstawione w publikacji dla badania klinicznego CheckMate 025 [5] oraz krzywe OS przedstawione w badaniu Motzer 2010 [11]. Ze względu na czas obserwacji w badaniach – 17-18 miesięcy w zależności od stosowanej interwencji w badaniu CheckMate 025 oraz 20 miesięcy w badaniu Motzer 2010 – wyniki te nie są wystarczające do określenia PFS i OS w okresie odpowiadającym horyzontowi analizy (25 lat). W związku z powyższym przeprowadzono parametryzację krzywych raportowanych w badaniach. Wyniki parametryzacji pozwalają na określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji / całkowitego prawdopodobieństwa przeżycia w dowolnym momencie czasowym – w szczególności umożliwiają ekstrapolację przeżycia poza horyzont czasowy badania.



Szczegółowy opis poszczególnych kroków dla PFS oraz OS opisano odpowiednio w rozdziałach 3.2.2 oraz 3.2.3. Poniżej przedstawiono uwzględnione w procesie dopasowywania rozkłady parametryczne.

Tabela 4.
Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

W poniższych rozdziałach przedstawiono sposób wyboru krzywych oraz zaprezentowano finalne wartości wykorzystane w obliczeniach analizy.

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu CheckMate 025 niwolumab charakteryzował się dłuższym przeżyciem bez progresji od ewerolimusu (mediana PFS 4,6 miesiąca dla niwolumabu oraz 4,4 miesiąca dla ewerolimusu). Jednakże różnica między nimi w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania nie była istotna statystycznie (HR = 0,88 [0,75; 1,03]). Przeprowadzona przez autorów badania analiza *post hoc* wykazała, że niwolumab w porównaniu z everolimusem w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu (HR = 0,64 [0,47; 0,88]).

Zastosowanie różnych krzywych PFS dla niwolumabu i ewerolimusu wydaje się bardziej odpowiadać rzeczywistości i takie podejście zostało zastosowane w analizie podstawowej. Ze względu jednak na brak istotnych statystycznie różnic dla bazowego porównania PFS, w ramach dodatkowego scenariusza analizy zostało rozważone dopasowanie uśrednionej krzywej PFS dla niwolumabu i ewerolimusu oraz zastosowanie jej w obliczeniach dla obu leków. Uśrednienie zostało przeprowadzone na krzywych wykorzystywanych w analizie podstawowej. Wyniki dla tego scenariusza zostały przedstawione w rozdziale 5.

3.2.2.1. Różne krzywe dopasowane do niwolumabu i ewerolimusu

Założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu

[REDACTED]

[Redacted text block]

Badanie dopasowania krzywych do danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



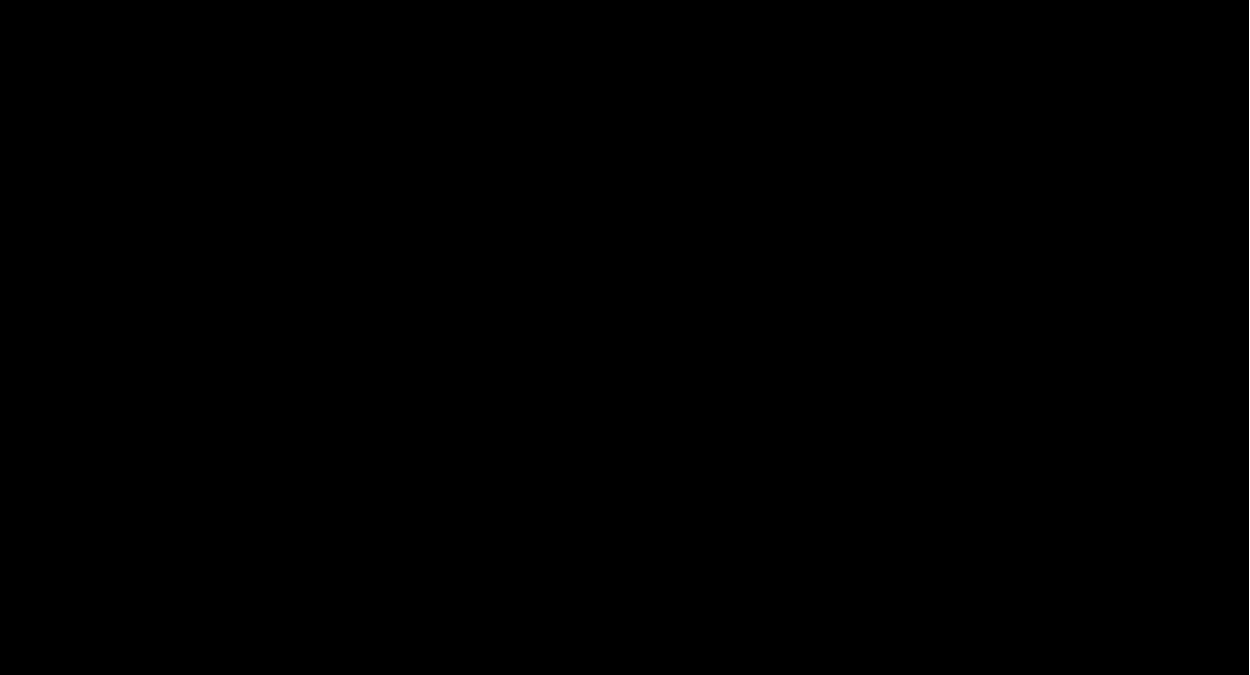
3.2.2.2. Średnia krzywych dopasowanych do nivolumabu i ewerolimusu

[REDACTED]

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

Rysunek 4.

[Redacted text]



3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.3.1. Krzywa z badania Motzer 2010 [11]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

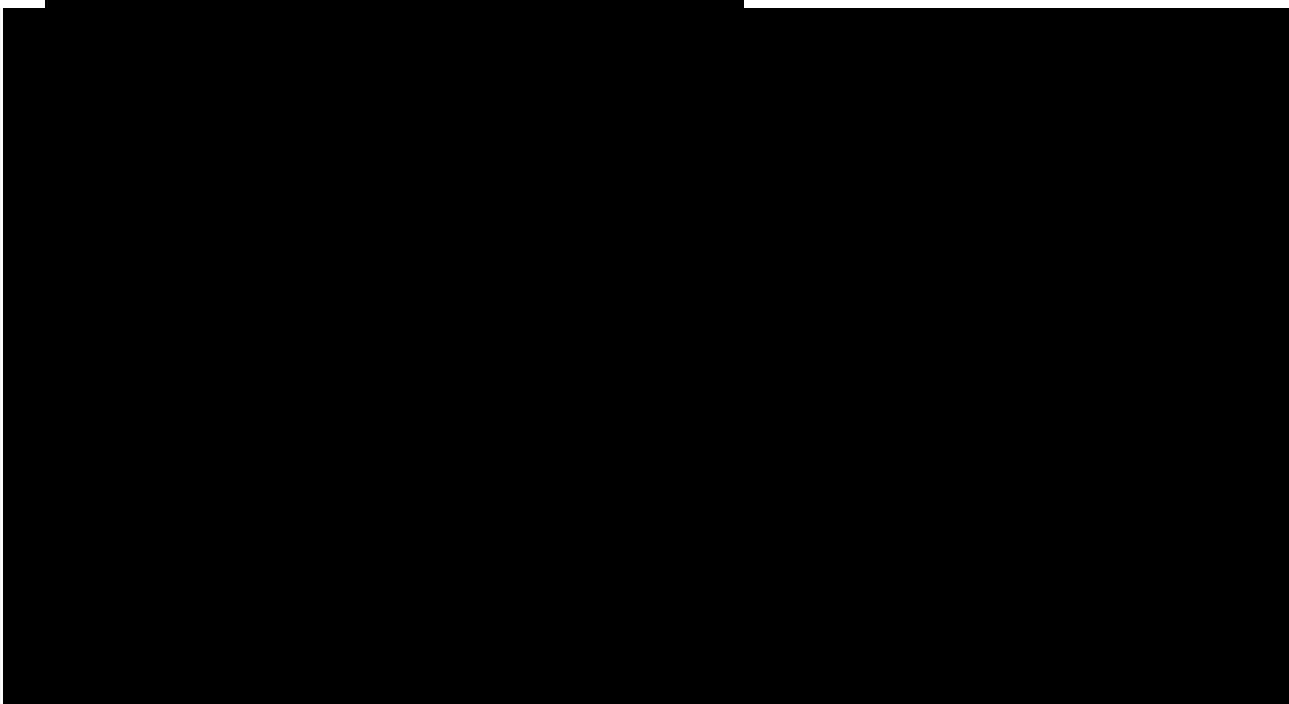
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.2.3.2. Krzywa z badania CheckMate 025

Sparametryzowaną krzywą dopasowaną do danych z badania CheckMate 025 wykorzystano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

3.3. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych niwolumabem oraz ewerolimusem przyjęto zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu i określono w oparciu o wyniki badania klinicznego CheckMate 025 [5]. W wariancie podstawowym analizy uwzględniono działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych niwolumabem lub ewerolimusem. Jeśli dane działanie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia zostało ono włączone do niniejszej analizy. Powyższe kryteria stanowią konserwatywne założenie biorąc pod uwagę bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu względem ewerolimusu. W szczególności:

- ogólna częstość działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków prowadząca do zaprzestania terapii była niższa w grupie pacjentów leczonych niwolumabem,
- całkowita częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leczenia była niższa w grupie pacjentów leczonych niwolumabem niż ewerolimusem i wynosiła odpowiednio 78,6% i 87,9%,
- w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem nie zanotowano zgonów z powodu toksyczności leku; w grupie badanych leczonych ewerolimusem wystąpiły 2 zgony spowodowane toksycznością leku.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 18.
Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w modelu

Działanie niepożądane	Niwolumab	Ewerolimus
Hipertryglicydemia	0,00% (0/406)	5,04% (20/397)
Anemia	1,72% (7/406)	7,81% (31/397)

Dla obu uwzględnionych działań niepożądanych wykazano istotne statystycznie różnice w ryzyku występowania (anemia: RR = 0,22 [0,10; 0,50], hipertryglicydemia: RR = 0,02 [0,001; 0,39]).

Koszty i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących niwolumab lub komparator. Oznacza to, że całkowity koszt leczenia epizodu działania niepożądanego pomnożony jest przez częstość przedstawioną w Tabeli 18 i uwzględniony tylko w pierwszym cyklu modelu. Analogicznie spadek użyteczności związany z epizodem działania niepożądanego mnożony jest przez częstość przedstawioną w Tabeli 18 i uwzględniony tylko w pierwszym cyklu modelu. Założono tym samym, że koszt leczenia działań niepożądanych i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych przypisany zostaje każdemu pacjentowi.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted content]

Dodatkowo przeprowadzone zostało systematyczne przeszukanie pod kątem użyteczności stanów zdrowia w raku nerkowokomórkowym. Do analizy włączono dwie publikacje: Purmonen 2008 [19], oraz Thompson Coon 2010 [20]. Publikacja Purmonen 2008 to analiza ekonomiczna dla sunitynibu stosowanego w drugiej linii leczenia raka nerkokomórkowego w Finlandii. Wykorzystywane są tam użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z nierandomizowanego, niezaślepionego badania oceniającego skuteczność i profil bezpieczeństwa sunitynibu (identyfikator badania: NCT00054886). Publikacja Thompson Coon 2010 to analiza ekonomiczna dla czterech leków stosowanych w RCC. Zostały tam wykorzystane użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z badania 2-fazy Motzer 2006 [21] (dane nie są przedstawione w publikacji źródłowej).

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D

Stan	Średnia	Błąd Standardowy
Badanie CheckMate 025		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Stan	Średnia	Błąd Standardowy
Purmonen 2008 [19]		
Brak progresji choroby	0,764	0,026
Progresja choroby	0,731	0,061
Thompson Coon 2010 [20]		
Brak progresji choroby	0,758	0,0293
Progresja choroby	0,683	0,0374

Ze względu na to, że użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu CheckMate 025 są najbardziej aktualne (badanie rozpoczęte w 2012 roku), wyznaczone za pomocą polskich norm, oraz wyznaczone w populacji stosującej leki, których dotyczy niniejsza analiza stwierdzono, że są to dane najbardziej wiarygodne, dlatego zostały wykorzystane w analizie podstawowej. Biorąc jednak pod uwagę dużą rozbieżność w stosunku co do użyteczności odnalezionych w systematycznym przeszukaniu, oraz wysokie wartości użyteczności wyznaczone z badania CheckMate 025 w porównaniu do ogólnej populacji Polski w wieku 60-69 lat (0,861 według publikacji Golicki 2015 [22]), sprawdzono w analizie wrażliwości jaki wpływ na wyniki będzie miało wykorzystanie użyteczności z odnalezionych publikacji.

Działania niepożądane

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu RRC. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z raportu dla pazopanibu przedłożonego w NICE [23]. W raporcie tym nie były dostępne dane dla hipertryglicydemii, postanowiono więc przyjąć spadek użyteczności równy 0. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ hipertryglicydemia w stopniu 3 lub 4 nie wystąpiła u żadnego pacjenta przyjmującego niwolumab w badaniu CheckMate 025 [5] (Tabela 19).

Tabela 20.
Spadek użyteczności stanów zdrowia

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności stanu zdrowia	Źródło
Anemia	-0,081	Raport dla pazopanibu przedłożony w NICE [23]
Hipertryglicydemia	0	Założenie

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty leków

Niwolumab

Koszt niwolumabu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Proponowana cena zbytu netto leku wynosi ██████████ za opakowanie zawierające jedną fiolkę 4 ml oraz ██████████ za opakowanie zawierające jedną fiolkę 10 ml.

Tabela 21 przedstawia kalkulację ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Opdivo® z oraz bez uwzględnienia propozycji RSS za opakowanie jednostkowe.

Tabela 21.
Cena niwolumabu

Preparat	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa	Kwota zwrotu RSS za opakowanie	Rzeczywista kwota refundacji (po uwzględnieniu RSS)
Opdivo	1 fiolka 4 ml	RSS	██████████	██████████	██████████
	1 fiolka 10 ml		██████████	██████████	██████████
Opdivo	1 fiolka 4 ml	Bez RSS	██████████		██████████
	1 fiolka 10 ml		██████████		██████████

Ewerolimus

Ceny preparatów zawierających ewerolimus ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 maja 2016 roku [24]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Cena ewerolimusu uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Everolimusum	5909990711567	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	12 088,44	12 692,86	12 692,86
Everolimusum	5909990711598	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	16 159,18	16 967,14	16 967,14

Dostępne są dwa opakowania leku zawierające ewerolimus. Cena za mg ewerolimusu różni się między opakowaniami. W analizie wykorzystano konserwatywnie cenę opakowania, dla którego cena 1 mg jest niższa. Jest to jednocześnie opakowanie, w którym zawartość substancji czynnej w jednej tabletkie odpowiada dziennemu dawkowaniu leku w raku nerki. Alternatywny koszt dla ewerolimusu został wyznaczony z komunikatu DGL (scenariusz analizy wrażliwości - 11 954,17 zł).[25] Koszt niwolumabu i ewerolimusu w 4-tygodniowym cyklu leczenia został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Koszt niwolumabu i ewerolimusu w 4-tygodniowym cyklu leczenia.

Technologia lekowa	Dawkowanie	Dawka dzienna [mg]	Dawka 4-tygodniowa [mg]	Koszt za mg	4-tygodniowy koszt terapii
Ewerolimus – WLR	10 mg (1 raz dziennie)	10 mg (1 raz dziennie)	280	56,56 zł	15 836,00 zł
Ewerolimus – DGL	10 mg (1 raz dziennie)	10 mg (1 raz dziennie)	280	39,85 zł	11 157,22 zł
Niwolumab – RSS					
Niwolumab – brak RSS					

3.5.2. Koszty podania leku

Ewerolimus przyjmowany jest w formie tabletki. Ze względu na to, że jedno opakowanie wystarcza na 30 dni, natomiast monitorowanie terapii odbywa się co 4 tygodnie, założono że lek wydawany będzie w ramach monitorowania terapii. Z tego powodu nie naliczono kosztów podania w przypadku stosowania ewerolimusu. Nivolumab podaje się pacjentom w formie wlewu dożylnego, zgodnie z informacją dotyczącą podawania leku Opdivo® powinno się ono odbywać się w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza. W związku z powyższym koszt podania w analizie wyznaczono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 27/2016/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.[26]

Tabela 24.
Koszty podania niwolumabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł

3.5.3. Koszt monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii niwolumabem oraz ewerolimusem określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* [26] wynoszącą 34,4 punktów. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 zł. Łączny roczny koszt 1 788,8 zł

Tabela 25.
Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Wycena punktu NFZ
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	34,4	52 zł

3.5.4. Koszt leczenia działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane takie jak anemia i hipertryglicydemia .

Anemia

Na podstawie analizy przeprowadzonej dla aksytinibu [27] przyjęto założenie, że pacjent z anemią otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie Zarządzenia Nr 23/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [28] (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa ^a	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt świadczenia
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	52 zł	180,44 zł	2	360,88 zł

a) za jednostkę

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się (poza rozliczeniem wykorzystanych jednostek koncentratu krwi) również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt procedury
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52 zł	260,00 zł

Łączny koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych przypadający na pacjenta wynosi 620,88 zł.

Hipertryglicydemia

Leczenie hipertryglicydemii polega na stosowaniu przez pacjenta diety (ograniczenie spożycia węglowodanów oraz tłuszczów) oraz na przyjmowaniu statyn. Postępowanie takie dotyczy także

ciężkich postaci zdarzenia. Ze względu na to, że koszt takiego leczenia jest znikomy i trudny do określenia, oraz brak pacjentów u których wystąpiła hipertryglicydemia w ramieniu niwolumabu, postanowiono nie wyceniać kosztu leczenia hipertryglicydemii i założyć, że wynosi 0 zł.

3.5.5. Koszty po progresji choroby

W przypadku wystąpieniu progresji choroby pacjent spełnia kryterium wykluczenia z programu lekowego, a monitorowanie jego stanu zdrowia nie może być rozliczane w ramach tegoż programu. W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka nerki* [26] (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszt monitorowania pacjentów po progresji

	Koszt / cykl
Monitorowanie pacjentów po progresji	137,13 zł

Dodatkowo na podstawie analizy ekonomicznej dla aksytinibu [27] przyjęto, że raz na 2 miesiące 10% pacjentów będzie wymagało jednodniowej hospitalizacji oraz 20% pacjentów – przetoczenia krwi.

Założono, że hospitalizacja będzie przeprowadzona w ramach grupy JGP L08 *Nowotwory nerek i dróg moczowych*. Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 23/2016/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [28]

Tabela 29.
Koszt hospitalizacji po progresji

Kod grupy	Nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa hospitalizacji < 2 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Koszt punktu	Koszt hospitalizacji
L08	Nowotwory nerek i dróg moczowych	5.51.01.0011008	14	52 zł	728 zł

Koszt przetoczenia krwi i hospitalizacji z nią związanej przyjęto taki sam jak w przypadku leczenia anemii (por rozdz. 3.5.4). Średni koszt na pacjenta na cykl uwzględniający hospitalizację po progresji i przetoczenie krwi przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty związane z hospitalizacją po progresji i przetoczeniem krwi

Świadczenie	Koszt świadczenia	Liczba zdarzeń na 30 dni	Odsetek pacjentów	Koszt / 30 dni	Koszt / cykl
Hospitalizacja	728 zł	0,5	10%	36,40 zł	33,97 zł
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych wraz z hospitalizacją związaną z przetoczeniem krwi	620,88 zł	0,5	20%	62,09 zł	57,95 zł
Razem					91,92 zł

Łączny koszt 1 pacjenta po progresji choroby wynosi 229,05 zł na cykl (4 tygodnie) (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszty po progresji choroby

Świadczenie	Koszt dla 1 pacjenta / cykl
Hospitalizacja	33,97 zł
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych wraz z hospitalizacją związaną z przetoczeniem krwi	57,95 zł
Monitorowanie stanu zdrowia	137,13 zł
Razem	229,05 zł

3.5.6. Koszty związane z opieką paliatywną (opieka u schyłku życia)

U wszystkich pacjentów w momencie przejścia do stanu „zgon” naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego.

Na podstawie Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [29], przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*. Średni koszt osobodnia tych świadczeń został określony na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [30]. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 72/2012 [31] dotyczącej leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przyjęto, że średnia długość pobytu w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym.

Na koszty leczenia u schyłku życia składają się koszty opieki oraz koszty stosowanych leków przeciwbólowych. W przypadku hospicjum stacjonarnego koszt leków wliczony jest w koszt pobytu. W związku z powyższym dodatkowe koszty leków przeciwbólowych oraz związane z ich stosowaniem

wizyty w poradni medycyny paliatywnej naliczono w przypadku pacjentów pozostających w hospicjum domowym. Aktualną praktyką w leczeniu bólu nowotworowego jest użycie leków opioidowych. Ze względu na bardzo dużą liczbę dostępnych refundowanych preparatów opioidowych oraz różne schematy dawkowania ciężko określić koszt ich stosowania. Do wyceny kosztu leków przeciwbólowych stosowanych przez pacjentów z nowotworem w leczeniu paliatywnym wykorzystano opracowanie wtórne opracowane przez EAPC (European Association for Palliative Care) w którym opisano między innymi miesięczny koszt najczęściej stosowania leków opioidowych w Polsce [32]. Raportowane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Koszt leków przeciwbólowych stosowanych w opiece paliatywnej

Grupa leków	Miesięczny koszt (dane z 2005 roku)		Miesięczny koszt po uwzględnieniu inflacji
Morphine SR	€16,00	69,01 zł	Inflacja 2006-2016: 23,9% 242,25 zł
Fentanyl TTS	€75,00	323,50 zł	
Morphine PO	€45,00	194,10 zł	
Średnia	€45,33	195,54 zł	

Dane z raportu dotyczą sytuacji w 2005 roku. Z tego względu konieczne było przeskalowanie raportowanych wartości na wartości bieżące (rok 2016). Przeskalowanie przeprowadzone przy uwzględnieniu współczynnika inflacji wyznaczonego w oparciu o roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [33]. Wyniki przeprowadzonego przeskalowania przedstawiono w Tabeli 50. Leki stosowane przez pacjentów przepisywane są w poradni medycyny paliatywnej. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT [34] dotyczącej leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przyjęto, że pacjent odbywa 2 wizyty w miesiącu związane z odebraniem recepty na leki przeciwbólne. Jednorazowy koszt wizyty określono na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [30]

Oszacowany przy powyższych założeniach koszt leczenia pacjentów u schyłku życia przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt leczenia u schyłku życia

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Koszt osobodnia	215,59 zł	41,67 zł	Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [30]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Votrient (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) [31]
Koszt całkowity pobytu	4 096,19 zł	2 342,06 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Miesięczny koszt stosowania leków przeciwbólowych	Koszy wliczony w wycenę świadczenia	242,25 zł	Raport EACP [32], dane GUS [33]
Liczba wizyt w poradni medycyny paliatywnej	-	2 wizyty w miesiącu	Analiza kosztów efektywności dla Temsyrolimus (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) [34]
Koszt wizyty w poradni	-	34,11 zł	Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [30]
Średni koszt leczenia u schyłku życia	3 314,19 zł		-

4. WYNIKI

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1424 dla niwolumabu oraz 1,5094 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,633. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania niwolumab vs ewerolimus przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 34.
Wyniki oceny klinicznej

Efekt	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1424	1,5094	0,6330

4.2. Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta.

4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 136 329,03 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o ██████████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania leczenia niwolumabem zamiast ewerolimusem wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████████. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania preparatu Opdivo®, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 100 mg oraz ██████████ dla opakowania 40 mg.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 35.
Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów uwzględniające RSS

Kategoria	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leków (zł)	11 099,68	0,00	11 099,68
Pozostałe koszty (zł)	9 055,51	7 568,24	1 487,27
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████

Tabela 36.
Współczynnik ICUR i cena progowa uwzględniające RSS

Porównanie	ICUR (zł)	Cena progowa (zł) 100 mg	Cena progowa (zł) 40 mg
Niwolumab vs Ewerolimus	██████████	██████████	██████████

4.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi 405 322,85 zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 136 329,03 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o 268 993,82 zł.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania leczenia niwolumabem zamiast ewerolimusem wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 424 956,33 zł. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania preparatu Opdivo®, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 100 mg oraz ██████████ dla opakowania 40 mg.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabelach poniżej

Tabela 37.
Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów nie uwzględniające RSS

Kategoria	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
Koszty leków (zł)	385 167,67	128 760,79	256 406,88
Koszty podania leków (zł)	11 099,68	0,00	11 099,68
Pozostałe koszty (zł)	9 055,51	7 568,24	1 487,27
Koszty całkowite (zł)	405 322,85	136 329,03	268 993,82

Tabela 38.
Współczynnik ICUR i cena progowa nie uwzględniające RSS

Porównanie	ICUR (zł)	Cena progowa (zł) 100 mg	Cena progowa (zł) 40 mg
Niwolumab vs Ewerolimus	424 956,33	████████	████████

4.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

4.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

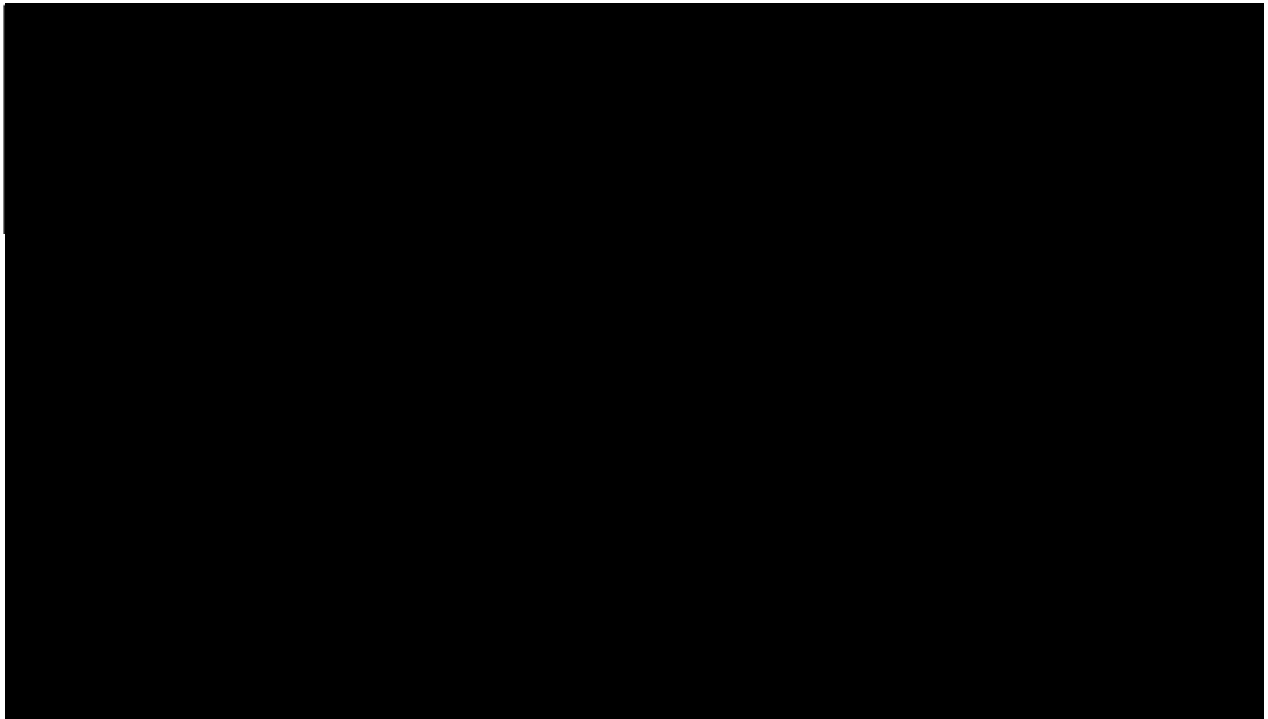
W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy deterministycznej wraz z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie analizy PSA

Tabela 39.
Wyniki analizy PSA uwzględniające RSS

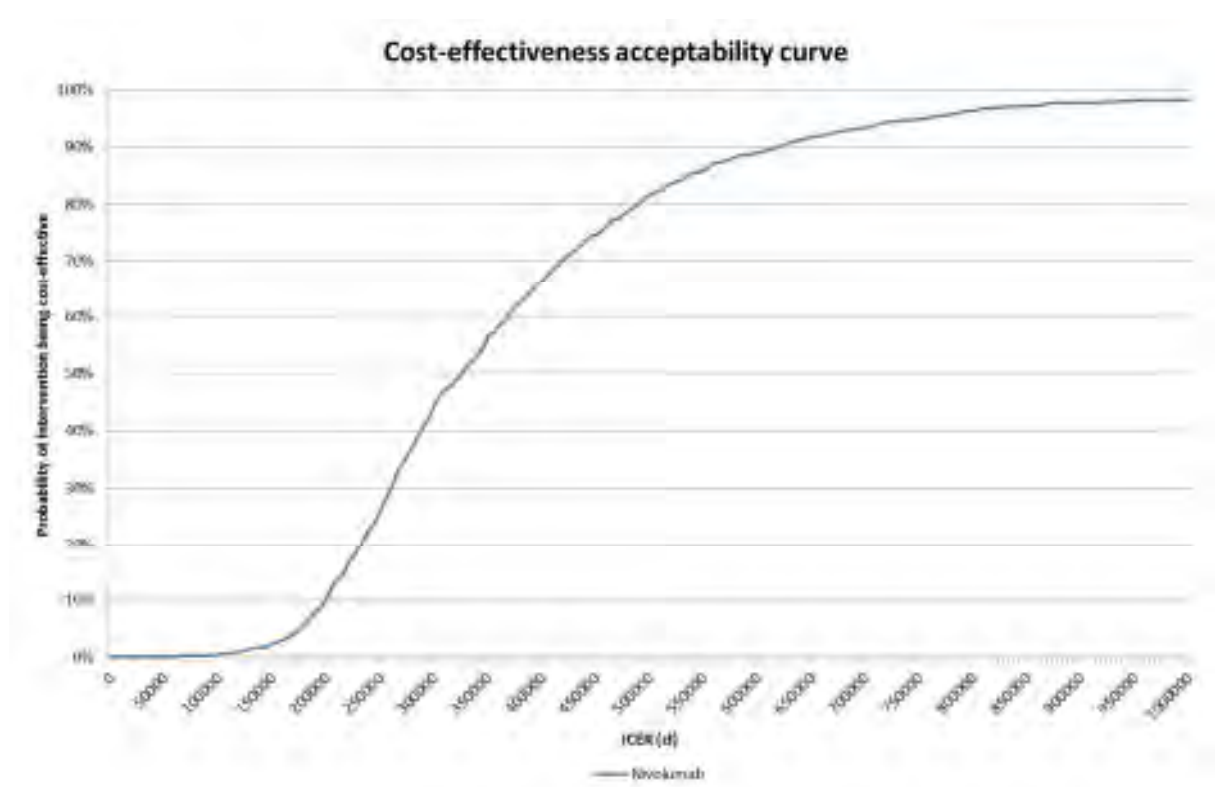
Kategoria	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1424 [1,5933; 2,8746]	1,5094 [1,2524; 1,8360]	0,6330 [0,2352; 1,1345]
Koszty całkowite (zł)	████████ ████████	136 329,03 [101 871,87; 197 429,19]	████████ ████████
ICUR (zł)			████████ ████████
Cena progowa (ex-factory) (zł) dla opakowania 100 mg			████████ ████████
Cena progowa (ex-factory) (zł) dla opakowania 40 mg			████████ ████████

Analiza wykresu 1000 symulacji dla porównania niwolumab vs ewerolimus pozwala stwierdzić, że dla 99,9% wyników terapia niwolumabem daje lepsze efekty zdrowotne od leczenia ewerolimusem, ale jest droższa (I ćwiartka płaszczyzny opłacalności). Dla 0,1% symulacji terapia niwolumabem dominuje nad terapią ewerolimusem. 1,3% symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności.

Rysunek 7.
Płaszczyzna opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus z uwzględnieniem RSS



Rysunek 8.
Krzywa opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus z uwzględnieniem RSS



4.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

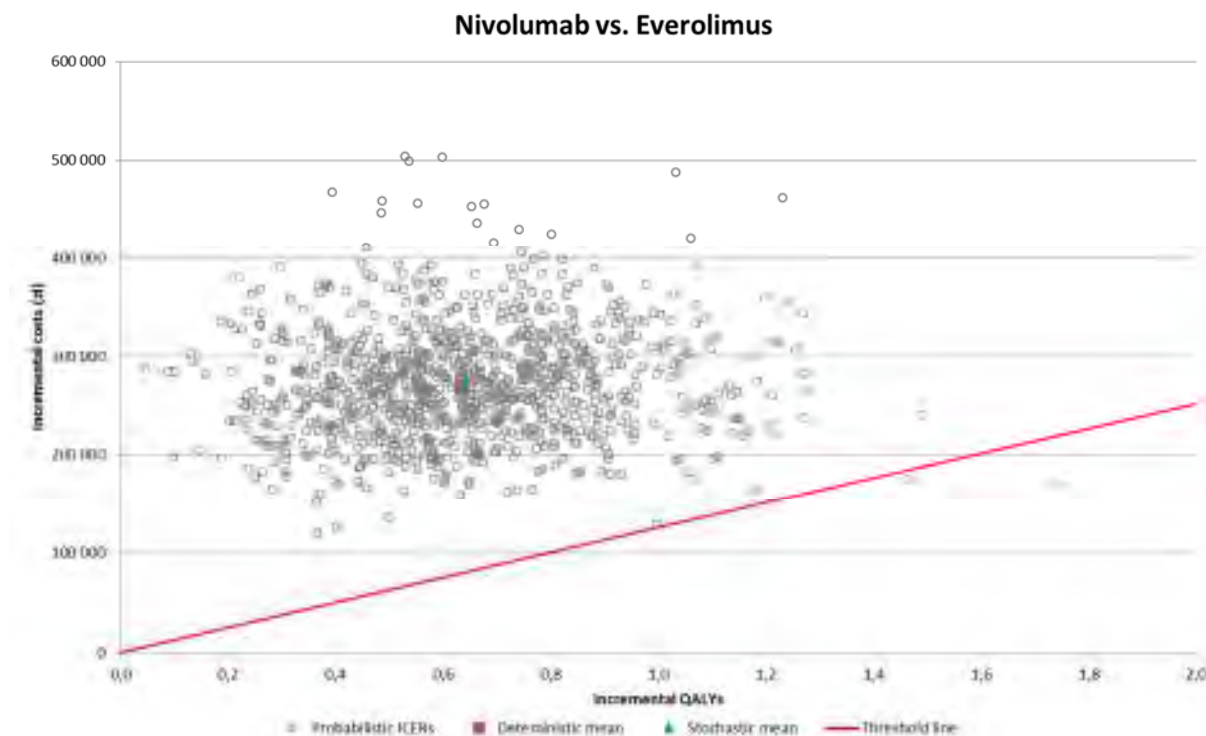
W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy deterministycznej wraz z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie analizy PSA.

Tabela 40.
Wyniki analizy PSA nie uwzględniające RSS

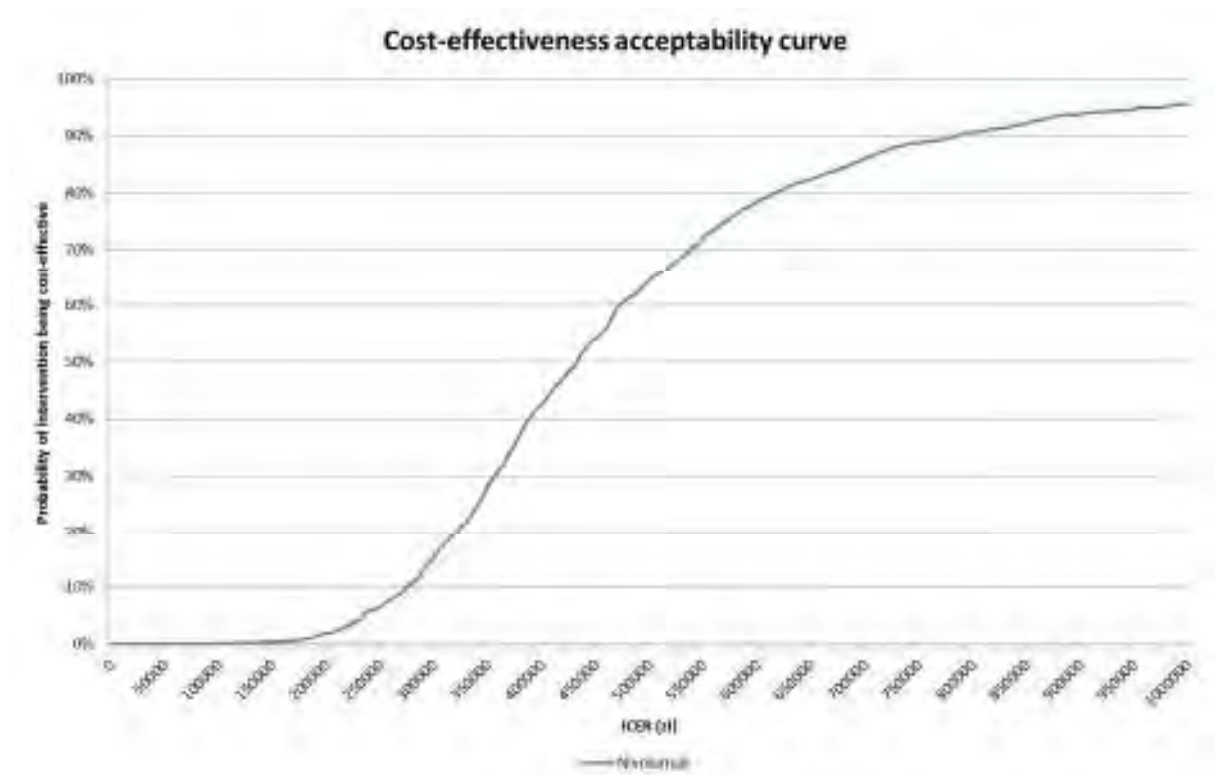
Kategoria	Nivolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1424 [1,6383; 2,8220]	1,5094 [1,2647; 1,8184]	0,6330 [0,2430; 1,1384]
Koszty całkowite (zł)	405 322,85 [332 686,69; 527 883,24]	136 329,03 [101 746,77; 194 242, 58]	268 993,82 [175 681,06; 391 410,38]
ICUR (zł)			424 956,33 [210 293,20; 1 139 835,31]
Cena progowa (ex-factory) (zł) dla opakowania 100 mg			[redacted]
Cena progowa (ex-factory) (zł) dla opakowania 40 mg			[redacted]

Analiza wykresu 1000 symulacji dla porównania niwolumab vs ewerolimus pozwala stwierdzić, że dla każdego wyniku terapia niwolumabem daje lepsze efekty zdrowotne od leczenia ewerolimusem, ale jest droższa (I ćwiartka płaszczyzny opłacalności). 0,2% symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności.

Rysunek 9.
Płaszczyzna opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus bez uwzględnienia RSS



Rysunek 10.
Krzywa opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus ezz uwzględnienia RSS



5. WYNIKI DLA UŚREDNIONEJ KRZYWEJ PFS

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1330 dla niwolumabu oraz 1,5185 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,6146. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania niwolumab vs ewerolimus przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 41.
Wyniki oceny klinicznej

Efekt	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
QALY	2,1330	1,5185	0,6146

5.2. Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta.

5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 165 673,52 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o ██████████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania leczenia niwolumabem zamiast ewerolimusem wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████████. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania preparatu Opdivo®, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 100 mg oraz ██████████ dla opakowania 40 mg.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabelach poniżej

Tabela 42.
Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów uwzględniające RSS

Kategoria	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
Koszty leków (zł)	████████	████████	████████
Koszty podania leków (zł)	9 355,10	0,00	9 355,10
Pozostałe koszty (zł)	9 227,23	7 396,52	1 830,71
Koszty całkowite (zł)	████████	████████	████████

Tabela 43.
Współczynnik ICUR i cena progowa uwzględniające RSS

Porównanie	ICUR (zł)	Cena progowa (zł) 100 mg	Cena progowa (zł) 40 mg
Niwolumab vs Ewerolimus	████████	████████	████████

5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi 343 211,65 zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 165 673,52 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o 177 538,13 zł.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania leczenia niwolumabem zamiast ewerolimusem wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 288 889,26 zł. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania preparatu Opdivo®, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimus jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████ dla opakowania 100 mg oraz ██████████ dla opakowania 40 mg.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabelach poniżej

Tabela 44.
Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów nie uwzględniające RSS

Kategoria	Niwolumab	Ewerolimus	Różnica
Koszty leków (zł)	324 629,32	158 277,00	166 352,32
Koszty podania leków (zł)	9 355,10	0,00	9 355,10
Pozostałe koszty (zł)	9 227,23	7 396,52	1 830,71
Koszty całkowite (zł)	343 211,65	165 673,52	177 538,13

Tabela 45.
Współczynnik ICUR i cena progowa nie uwzględniające RSS

Porównanie	ICUR (zł)	Cena progowa (zł) 100 mg	Cena progowa (zł) 40 mg
Niwolumab vs Ewerolimus	288 889,26	████████	████████

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 46.
Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
1a	Użyteczności stanów zdrowia (wyznaczone na podstawie badania CheckMate 025)	Wyznaczone na podstawie publikacji Thompson-Coon 2010	Treatment Outcomes	Rozdział 3.4
1b		Wyznaczone na podstawie publikacji Purmonen 2008		
2	Przeżycie bez progresji choroby (jedna krzywa dopasowana do niwolumabu i ewerolimusu)	Dwie niezależne krzywe dopasowane do niwolumabu i ewerolimusu	Progression Free Survival	Rozdział 3.2.2
3	Ogólne przeżycie (wyznaczone przez krzywą dopasowaną do danych z badania Motzer 2010)	Krzywa dopasowana do danych z badania CheckMate 025	Overall Survival	Rozdział 3.2.3
4	Odpowiedź na leczenie (od 26 cyklu 100%)	Od 26 cyklu taka sama jak w 25 cyklu	All respond after 25 cycle	Rozdział 3.4
5	Cena Ewerolimusu (taka jak w obwieszczeniu na temat leków refundowanych)	Wyznaczona z komunikatu DGL	Ewerolimus Cost	Rozdział 3.5.1
6a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Costs discount rate/Outcomes discount rate	Rozdział 2.10
6b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
6c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
7a	Średnia masa ciała dla kobiet i mężczyzn (kobiety: 71 kg, mężczyźni: 83,86 kg)	Mężczyźni: 73,11 kg Kobiety: 60,72 kg	Average body weight	Rozdział 3.1
7b		Mężczyźni: 94,61 kg Kobiety: 81,28 kg		

6.2. Wyniki

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab vs ewerolimus.

Tabela 47.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniające RSS

Scenariusz	Niwolumab		Ewerolimus		Inkrementalne					Wnioskowanie	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa 100 mg	Cena progowa 40 mg		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania niwolumab vs ewerolimus.

Tabela 48.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości nie uwzględniające RSS

Scenariusz	Niwolumab		Ewerolimus		Inkrementalne					Wnioskowanie
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa 100 mg	Cena progowa 40 mg	
Scenariusz podstawowy	2,1424	405 322,85	1,5094	136 329,03	0,6330	268 993,82	424 956,33	██████	██████	-
Scenariusz 1a	1,7547	405 322,85	1,2412	136 329,03	0,5135	268 993,82	523 795,07	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 1b	1,8345	405 322,85	1,2994	136 329,03	0,5351	268 993,82	502 708,21	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 2	2,1612	481 460,09	1,5095	136 510,50	0,6517	344 949,59	529 266,90	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 3	2,5820	406 706,87	2,0440	137 996,37	0,5380	268 710,50	499 462,26	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 4	2,1336	405 322,85	1,5076	136 329,03	0,6260	268 993,82	429 704,54	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 5	2,1424	405 322,85	1,5094	98 286,42	0,6330	307 036,43	485 056,03	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 6a	2,0682	405 322,85	1,4781	136 329,03	0,5902	268 993,82	455 802,72	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 6b	2,3597	434 365,99	1,5960	138 771,70	0,7636	295 594,29	387 092,09	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 6c	2,3597	405 322,85	1,5960	136 329,03	0,7636	268 993,82	352 257,75	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 7a	2,1424	354 564,24	1,5094	136 329,03	0,6330	218 235,21	344 767,90	██████	██████	Bez zmiany
Scenariusz 7b	2,1424	456 081,46	1,5094	136 329,03	0,6330	319 752,43	505 144,75	██████	██████	Bez zmiany

6.2.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na brak zmiany jakościowej wyników analizy względem scenariusza podstawowego w każdym z testowanych scenariuszy, bez względu na uwzględnienie RSS.

Niezależnie od zaproponowanego RSS cena progowa osiąga wartość najniższą gdy koszt opakowania leku ewerolimus wyznaczony zostanie na podstawie komunikatu DGL (scenariusz 5).

Niezależnie od zaproponowanego RSS cena progowa osiąga wartość najwyższą gdy przyjęta zostanie minimalna masa ciała dla kobiet i mężczyzn (scenariusz 7a).

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne dla ewerolimusu, których wyniki mogły być porównane z wynikami niniejszej analizy.

Publikacja Casciano 2011 [35] opisuje analizę ekonomiczną przeprowadzoną dla pacjentów z USA porównującą ewerolimus z sorafenibem, w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii sunitynibem. Porównując wyniki z tej publikacji z wynikami niniejszej analizy, w tym samym horyzoncie czasowym analizy (6 lat) oraz z tą samą stopą dyskonta (3%) ewerolimus wykazał:

- niższą wartość ze względu na uzyskane lata życia (1,648 vs 1,805) dla niniejszej analizy,
- wyższe QALY (1,416 vs 1,298) jeśli do niniejszej analizy przyjęto użyteczności z badania CheckMate 025. W przypadku zastosowania tego samego źródła ze względu na użyteczności stanu zdrowia (Tompson Coon 2010 [20]) QALY w przedstawionym model wykazuje niższe QALY (1,166 vs 1,298).

Wyniki można uznać za zbliżone do siebie.

Publikacja Mihajlovic 2013 [36] opisuje analizę ekonomiczną przeprowadzoną dla pacjentów z Serbii porównującą leczenie ewerolimusem + BSC z leczeniem BSC, w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem. Porównując wyniki z tej publikacji z wynikami niniejszej analizy, w tym samym horyzoncie czasowym analizy (144 tygodnie) oraz z tą samą stopą dyskonta (1,5%) ewerolimus wykazał:

- wyższą wartości LY (1,3783 vs. 0,8113) dla niniejszej analizy,
- wyższą wartość QALY niezależnie od przyjętych użyteczności stanów zdrowia dla niniejszej analizy (1,1854 dla użyteczności z badania CheckMate 025, 0,9810 dla użyteczności z publikacji Thompson Coon 2010 vs 0,5084 raportowane w publikacji Mihajlovic 2013).

Zarówno niniejsza analiza jak i analiza Mihajlovic 2013 przeprowadzone zostały w oparciu o przeżycie całkowite raportowane w badaniu Motzer 2010. Niemniej jednak wydaje się, że dopasowanie krzywej przeżycia w badaniu Mihajlovic 2013 jest mniej precyzyjne, w szczególności oszacowane przeżycie po

6 cyklach modelu Mihajlovic 2013 (tj. po 11 miesiącach – maksymalnym okresie, dla którego przedstawiono krzywą OS w publikacji Mihajlovic 2013) wynosi:

- w badaniu klinicznym Motzer 2010 - 60%
- w publikacji Mihajlovic 2013 - ok. 40%
- w niniejszej analizie 59,8% (oszacowane zgodnie z krzywą log-normalną)

Zatem oszacowanie przeżycia w ramach niniejszej analizy jest bliższe wynikom badania źródłowego, a co za tym idzie również oszacowane w niniejszym modelu LY i QALY wydają się bardziej wiarygodne niż te przedstawione w publikacji Mihajlovic 2013.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano ekstrapolowane wartości uzyskane z krzywych OS w pięcioletnim horyzoncie czasowym z danymi rzeczywistymi raportowanymi w rejestrze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program).

Amerykański rejestr SEER ma na celu dostarczenie informacji na temat statystyk rakowych w Stanach Zjednoczonych. W swoich zbiorach gromadzi między innymi dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem nerki, na podstawie których w publikacji Shah 2015 [17] i Pal 2014 [18] dokonano oszacowania pięcioletniego prawdopodobieństwa przeżycia. Populacja uwzględniona w publikacji Pal 2014 to pacjenci, u których diagnozę raka nerki w stadium IV postawiono w latach 1994-2009. W tym okresie nie były dostępne analizowane interwencje (niwolumab i ewerolimus) więc wyniki badania Pal 2014, które nie uwzględniają korzyści wynikających ze stosowania nowoczesnych leków, są zapewne konserwatywne.

W rejestrze SEER dane dotyczące przeżycia jako początek oszacowań uwzględniają moment postawienia diagnozy, z kolei dane z badania klinicznego CheckMate 025 [5] całkowite przeżycie odnoszą do momentu rozpoczęcia terapii. W związku z powyższym, w celu porównania raportowanego 5-letniego przeżycia w badaniu Pal 2014 z ekstrapolowanymi wartościami uzyskanymi na podstawie wybranych modeli konieczne było uwzględnienie różnicy w wyborze punktu startowego analizy przeżycia. W badaniu CheckMate 025 mediana czasu od postawienia diagnozy do randomizacji (rozpoczęcia leczenia) wynosi 2,6 lat dla pacjentów otrzymujących niwolumab oraz 2,59 lat dla pacjentów otrzymujących ewerolimus. Tak więc 5-letnie przeżycie określone na podstawie danych SEER porównano z modelowanym przeżyciem w 31 cyklu. Cykl 31 odpowiada 124 tygodniom (2,38 lat) od początku horyzontu czasowego analizy, a zatem dostarcza wiarygodnego oszacowania 5-letniego przeżycia od momentu postawienia diagnozy. W poniższej tabeli przedstawiono porównywane wartości.

Tabela 49.
Porównanie przeżycia pacjentów przedstawionego w publikacjach SEER z wyznaczonym przez krzywe dopasowane dla niniejszego modelu

Źródło	Stosowane leczenie	Warunkowe przeżycie z roku 3 do roku 4 ^a	Warunkowe przeżycie z roku 4 do roku 5 ^a
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) czas od momentu postawienia diagnozy

Oba modele niedoszacowują prawdopodobieństwo przeżycia z roku 3 do 4 oraz z roku 4 do 5. Większe niedoszacowanie występuje dla krzywych dopasowanych do danych z publikacji Motzer 2010 [11], co wynika z faktu, że w badaniu Motzer 2010 pacjenci po niepowodzeniu terapii ewerolimusem nie stosują aktywnego leczenia w kolejnej linii terapii.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Różne krzywe PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W grupie niwolumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu do ewerolimusu, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia całkowitego (OS) jak i przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1424 dla niwolumabu oraz 1,5094 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,633. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Identyczna krzywa PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści zdrowotne w postaci wydłużenia życia o ponad pół roku, oraz poprawy jego jakości.

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi: 2,1330 dla niwolumabu oraz 1,5185 dla ewerolimusu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,6146. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano niwolumab wynosi 2,4697 lat, a w przypadku zastosowania ewerolimusu 1,758 lat. Różnica wynosi 0,7117 roku na korzyść niwolumabu.

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z uwzględnieniem RSS

Różne krzywe PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 136 329,03 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o ██████████. Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem wynikały m.in. z dłuższego stosowania niwolumabu (11,66 miesiąca vs 7,57 miesiąca), co wynika z wydłużenia czasu do progresji.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie ██████████, przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

Identyczna krzywa PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 165 673,52 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie ██████████, przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

Bez uwzględnienia RSS

Różne krzywe PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi 405 322,85 zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 136 329,03 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o 268 993,82 zł. Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem wynikały m.in. z dłuższego stosowania niwolumabu (11,66 miesiąca vs 7,57 miesiąca), co wynika z wydłużenia czasu do progresji.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie 424 956,33 zł, przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

Identyczna krzywa PFS dla niwolumabu i ewerolimusu

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem niwolumabu wynosi 343 211,65 zł, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ewerolimusem wynosi 165 673,52 zł. Terapia niwolumabem jest więc droższa od terapii ewerolimusem o 177 538,13 zł.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku stosowania niwolumabu zamiast ewerolimusu oszacowano na poziomie 288 889,26 zł, przekraczającym zdefiniowany próg opłacalności.

Wnioski

Niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z ewerolimusem w populacji dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem nerki jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Czynnikiem determinującym różnicę w kosztach pomiędzy analizowanymi lekami jest uwzględniony w modelu dłuższy czas do progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem, który determinuje długość trwania terapii. Należy podkreślić, że w przypadku założenia braku różnic pomiędzy lekami w zakresie PFS inkrementalne koszty zdecydowanie zmniejszają się, przy zachowaniu podobnego zysku w QALY..

9. OGRANICZENIA

- Metodyka badania CheckMate 025 [5], na podstawie którego przeprowadzona została analiza, nie odpowiada warunkom polskim jeśli chodzi o leczenie po progresji choroby (pacjenci w badaniu stosowali aktywne leczenie w kolejnej linii terapii, podczas gdy zgodnie z kryteriami programu lekowego oraz projektu programu lekowego pacjenci po niepowodzeniu terapii ewerolimusem lub niwolumabem nie mają możliwości kontynuacji aktywnego leczenia). Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby. W konsekwencji w analizie wykorzystano krzywe PFS z badania CheckMate 025, natomiast w celu określenia OS u pacjentów niestosujących aktywnego leczenia w kolejnej linii wykorzystano dane z badania randomizowanego dla ewerolimusu – badanie RECORD-1 (publikacja Motzer 2010 [11]) oraz HR z badania CheckMate 025.
- Kryteria włączenia pacjentów do badania CheckMate 025 nie były w pełni zgodne z definicją populacji docelowej w niniejszej analizie w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych. Należy mieć jednak na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu jednej wcześniejszej terapii antyangiogennej (populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili znaczącą większość (72%) populacji badanej. Ponadto, predefiniowana analiza warstwowa wskazuje na numerycznie wyższą korzyść względną niwolumabu w odniesieniu do OS u chorych po niepowodzeniu jednego leku antyangiogennej niż u pacjentów po 2 wcześniejszych terapiach (HR = 0,71 [0,56; 0,90] vs HR = 0,89 [0,61; 1,29]). Tym samym ocena kliniczna dokonana na podstawie danych populacji łącznej (tj. obejmująca również pacjentów po niepowodzeniu 2 lub więcej terapii antyangiogennych) stanowi podejście konserwatywne.
- Przyjęto zerowy koszt oraz spadek użyteczności dla hipertryglicydemii, jednak ze względu na brak występowania tego działania niepożądanego w stopniu 3 lub 4 wśród pacjentów przyjmujących niwolumab w badaniu CheckMate 025, podejście to jest konserwatywne.
- Wartości użyteczności uwzględnione w scenariuszu podstawowym (pochodzące z badania CheckMate 025) są wyższe niż użyteczności w populacji ogólnej w Polsce. Nie odnaleziono jednak bardziej wiarygodnych źródeł danych o jakości życia pacjentów z populacji docelowej. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy został przeanalizowany w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie uwzględniono jedynie działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości które wystąpiły u co najmniej 5% leczonych niwolumabem lub ewerolimusem. Takie założenie może prowadzić do zaniżenia korzyści związanych ze stosowaniem niwolumabu w zakresie występowania działań niepożądanych ze względu na fakt, że niwolumab ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż ewerolimus. Niemniej jednak wpływ kosztów działań niepożądanych na wyniki jest niewielki.
- W badaniu CheckMate 025 nie raportowano spadków użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi. W konsekwencji stosowne dane odnaleziono w innych publikacjach.
- Krzywe OS i PFS ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu CheckMate 025, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty opisane w rozdziale 6.1

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogennego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem. Wyniki analizy klinicznej wskazują że niwolumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, która w porównaniu do aktualnie stosowanej terapii ewerolimusem znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, poprawia jakość życia oraz redukuje ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny modelu *BMS RCC Outcomes Model*. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich. Wszelkie zmiany obliczeniowe wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do polskiej praktyki klinicznej.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny w Polsce aktytynib oraz ewerolimus mogą być rozważane jako potencjalne komparatory dla niwolumabu. Ocena dostępności dowodów naukowych, przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wskazuje, iż niwolumab może być porównany w sposób bezpośredni jedynie z ewerolimusem w oparciu o randomizowane badanie kliniczne. Z kolei ocena względem aktytynibu wymagałaby przeprowadzenia porównania pośredniego związanego z wysoką niepewnością oszacowań na poszczególnych etapach analizy. Tym samym, porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem oraz aktytynibem należy uznać za niewskazane, gdyż oszacowania efektywności względnej uzyskane w jego wyniku charakteryzowałyby się niską wiarygodnością i mogłyby prowadzić do nieprawidłowego wnioskowania. Mając na uwadze powyższe w ramach analiz ekonomicznej komparatorem dla niwolumabu jest ewerolimus, który stanowi opcję rekomendowaną przez dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej, jest dostępny nieodpłatnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, a dostępne dowody naukowe pozwalają na bezpośrednie porównanie obu opcji na podstawie badania o wysokiej wiarygodności (RCT), co ogranicza ryzyko niewłaściwego wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem leku ewerolimus jako komparatora w analizie ekonomicznej przemawia fakt, iż w warunkach polskich, przy uwzględnieniu standardowego dawkowania jest to opcja tańsza w porównaniu z aktytynibem. Ponadto należy podkreślić, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej skuteczność aktytynibu nie różni się od skuteczności ewerolimus, co przy

uwzględnieniu niższych kosztów terapii tego ostatniego sprawia, że wybór ewerolimusu jako komparatora jest jednocześnie podejściem konserwatywnym.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o jedno badanie RCT, które zidentyfikowano w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Kryteria włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego CheckMate 025 nie były w pełni zgodne z definicją populacji docelowej w niniejszej analizie w odniesieniu do liczby wcześniejszych terapii antyangiogennych. Należy jednak mieć na uwadze, że pacjenci po niepowodzeniu jednej wcześniejszej terapii antyangiogennej (populacja zgodna z wnioskowaną) stanowili znaczącą większość (72%) populacji badanej. Ponadto, predefiniowana analiza w podgrupach wskazuje na numerycznie wyższą korzyść względną niwolumabu w odniesieniu do przeżycia całkowitego u chorych po niepowodzeniu jednego leku antyangiogennej niż u pacjentów po 2 wcześniejszych terapiach. Tym samym ocena opłacalności dokonana przy uwzględnieniu danych klinicznych dla populacji łącznej (tj. obejmująca również pacjentów po niepowodzeniu 2 lub więcej terapii antyangiogennych) stanowi podejście konserwatywne.

Metodyka badania CheckMate 025, na podstawie którego przeprowadzona została analiza, nie odpowiada polskiej praktyce klinicznej w postępowaniu po progresji choroby. W omawianym badaniu pacjenci stosowali aktywne leczenie przeciwnowotworowe w kolejnej linii terapii, podczas gdy zgodnie z kryteriami obowiązującego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla niwolumabu pacjenci po niepowodzeniu terapii ewerolimusem lub niwolumabem nie mają możliwości kontynuacji aktywnego leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że ta niezgodność nie wpływa na wyniki przed progresją choroby. W konsekwencji w analizie wykorzystano krzywe czasu do wystąpienia progresji choroby wprost z badania CheckMate 025. W celu określenia czasu przeżycia u pacjentów niestosujących aktywnego leczenia w kolejnej linii wykorzystano dane z badania randomizowanego dla ewerolimusu. Czas przeżycia dla niwolumabu określono przy zastosowaniu do krzywej dla ewerolimusu HR z badania CheckMate 025.

W badaniu CheckMate 025 niwolumab charakteryzował się dłuższym przeżyciem bez progresji od ewerolimusu, jednakże różnica między lekami w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania nie była istotna statystycznie. Natomiast, przeprowadzona przez autorów badania analiza wrażliwości post hoc, wykazała, że niwolumab w porównaniu z ewerolimusem w sposób istotny statystycznie wydłużał PFS w podgrupie pacjentów, którzy po 6 miesiącach leczenia nie doświadczyli progresji choroby lub zgonu. Zróznicowanie krzywych PFS pomiędzy niwolumabem a ewerolimusem wydaje się być zasadne i takie postępowanie zostało przyjęte w analizie podstawowej. W wyniku takiego postępowania uwzględniony w analizie czas leczenia dla niwolumabu jest znacząco dłuższy w porównaniu z ewerolimusem. Dłuższy czas do progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem, który determinuje długość trwania terapii jest czynnikiem determinującym różnicę w kosztach pomiędzy analizowanymi lekami. Należy podkreślić, że w przypadku założenia braku różnic pomiędzy lekami w zakresie PFS inkrementalne koszty zdecydowanie zmniejszają się, przy zachowaniu podobnego zysku w QALY.

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-użyteczności terapia niwolumabem prowadzi do wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów z rakiem nerki, co przekłada się na wyższe wartości QALY (różnica na poziomie 0,6330 QALY w analizie podstawowej) oraz LY (różnica na poziomie 0,7117 lat życia w analizie podstawowej) w porównaniu ze stosowaniem ewerolimusu. Niemniej jednak koszt uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych przy stosowaniu niwolumabu zamiast ewerolimusu przewyższa obowiązujący próg opłacalności.

Koszt uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych przy stosowaniu niwolumabu zamiast ewerolimusu przewyższa obowiązujący próg opłacalności. Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia związane z zastosowaniem QALY w chorobach nowotworowych. U pacjentów w stanach terminalnych niektóre kluczowe założenia QALY nie są spełnione. W szczególności specyfika wyznaczania użyteczności metodą handlowania czasem (jak np. w przypadku kwestionariusza EQ-5D w wersji brytyjskiej i polskiej) zakłada, że osoba w danym stanie zdrowia powinna mieć taką samą wartość użyteczności stanu zdrowia niezależnie od szacunkowego oczekiwanego przeżycia, co niekoniecznie jest zgodne z rzeczywistością. EQ-5D (kwestionariusz wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy) nie rozważa domen, które z perspektywy pacjenta z rakiem mogą być istotne takie jak np. żywotność. Co więcej często w przypadku pacjentów z rakiem poprawa w stanie zdrowia ze względu na stosowaną terapię jest niewielka, przez co może nie zostać zarejestrowana przez EQ-5D posiadające tylko 3 stopnie w każdej domenie (5 w przypadku nowej wersji). Należy też zauważyć, że wartości użyteczności dla odpowiednich odpowiedzi dla kwestionariuszy są wyznaczone poprzez ankiety wśród populacji ogólnej. Pacjenci często oceniają swój stan zdrowia lepiej, niż zrobiłaby to osoba znająca schorzenie tylko z opisu.[37] W związku z tym uzyskane w modelu różnice w zakresie QALY mogą być niedoszacowane.

Dodatkowo niepewność przyjętych wartości użyteczności może wskazywać, że podejście z zastosowaniem LYG (zyskane lata życia) zamiast QALY będzie bardziej wiarygodne i adekwatne. Podejście takie generuje wyższą opłacalność niwolumabu niż zastosowanie QALY w obliczeniach.

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej w dużej mierze są zgodne z dotychczasowymi wytycznymi praktyki klinicznej. Niemniej jednak dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów po niepowodzeniu terapii antyangiogennej (inhibitory TKI) rekomendowały aksytynib lub ewerolimus. Z kolei najnowsze zalecenia wydane przez NCCN i EAU w 2016 roku, w leczeniu RCC po niepowodzeniu terapii antyangiogennej rekomendują w pierwszej kolejności niwolumab. Podstawę do zmiany wskazań wytycznych praktyki klinicznej stanowiły dowody naukowe, które wykazały, iż niwolumab w porównaniu z ewerolimusem pozwala na znamiennej statystycznie poprawę przeżycia całkowitego u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej. Tym samym najnowsze zalecenia wskazują, iż w obliczu dostępności opcji o wyższej efektywności klinicznej ewerolimus oraz aksytynib nie powinny być rozważane jako standard postępowania w przedmiotowym wskazaniu i najprawdopodobniej w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla niwolumabu. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu niwolumabu w leczeniu raka nerki pozwoli na dostosowanie polskiej praktyki klinicznej do aktualnych wytycznych oraz umożliwi pacjentom dostęp do terapii o udowodnionej wyższej skuteczności.

24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (15.4.2016).
25. Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (20.4.2016).
26. Zarządzenie Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-272016dgl,6474.html> (28.4.2016).
27. Analiza ekonomiczna do zlecenia 041/2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AW/041_AW_3_OT_4351_2_Inlyta_RCC_CEA.pdf.
28. Zarządzenie Nr 23/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-232016dsoz,6471.html> (28.4.2016).
29. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732013dsoz,5819.html> (28.4.2016).
30. Informator o umowach podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (28.4.2016).
31. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf (28.4.2016).
32. Jarosz J. EAPC Task Force on the development of Palliative Care in Europe - Poland. <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=8FaLDYmrEPQ%3D&tabid=634> (28.4.2016).
33. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> (27.4.2016).
34. Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/AW/042_AW_6_OT-4351-1_Torisel_rak_nerkowokomorkowy_2013.05.14.pdf (27.4.2016).
35. Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, i in. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011; 14(6):846–851.
36. Mihajlović J, Pehlivanoglou P, Sabo A, i in. Cost-effectiveness of everolimus for second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Serbia. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35(12):1909–1922.
37. Garau M, Shah KK, Mason AR, i in. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(8):673–685.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	18
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentów wykorzystywana do obliczeń w modelu	24
Tabela 3.	Wartości masy ciała wykorzystane do obliczeń w ramach analizy wrażliwości	24
Tabela 4.	Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS	26
Tabela 5.	Podsumowanie dopasowania rozkładów funkcji przeżycia dla PFS	28
Tabela 6.	Oszacowania parametrów rozkładu modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów wykorzystane w dopasowaniu krzywej PFS	29
Tabela 7.	Podsumowanie dopasowania rozkładów funkcji przeżycia dla PFS	30
Tabela 8.	Oszacowania parametrów rozkładu modelu sklejanego proporcjonalnych szans wykorzystane w dopasowaniu krzywej PFS dla niwolumabu	31
Tabela 9.	Oszacowania parametrów rozkładu modelu sklejanego proporcjonalnych hazardów wykorzystane w dopasowaniu krzywej PFS dla ewerolimusu	32
Tabela 10.	Podsumowanie dopasowania rozkładów funkcji przeżycia dla OS dla ewerolimusu	33
Tabela 11.	Oszacowania parametrów rozkładu log-normalnego wykorzystane w dopasowaniu krzywej OS dla ewerolimusu	34
Tabela 12.	Podsumowanie dopasowania rozkładów funkcji przeżycia dla OS	35
Tabela 13.	Oszacowania parametrów rozkładu modelu sklejanego wykorzystane w dopasowaniu krzywej OS	36
Tabela 14.	Oszacowania parametrów rozkładu modelu sklejanego proporcjonalnych szans wykorzystane w dopasowaniu krzywej OS	36
Tabela 15.	Przewidywany czas przeżycia na podstawie różnych źródeł danych	38
Tabela 16.	Podsumowanie dopasowania rozkładów funkcji przeżycia dla OS	38
Tabela 17.	Parametryzacja krzywych wykorzystanych w obliczeniach analizy – podsumowanie	39
Tabela 18.	Częstość działań niepożądanych w 3-4 stopniu ciężkości uwzględnione w modelu	40
Tabela 19.	Użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D	41
Tabela 20.	Spadek użyteczności stanów zdrowia	42
Tabela 21.	Cena niwolumabu	43
Tabela 22.	Cena ewerolimusu uwzględnione w analizie	43
Tabela 23.	Koszt niwolumabu i ewerolimusu w 4-tygodniowym cyklu leczenia	44
Tabela 24.	Koszty podania niwolumabu	44
Tabela 25.	Koszty monitorowania terapii	45
Tabela 26.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	45
Tabela 27.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja	45
Tabela 28.	Koszt monitorowania pacjentów po progresji	46
Tabela 29.	Koszt hospitalizacji po progresji	46
Tabela 30.	Koszty związane z hospitalizacją po progresji i przetoczeniem krwi	47
Tabela 31.	Koszty po progresji choroby	47
Tabela 32.	Koszt leków przeciwbólowych stosowanych w opiece paliatywnej	48
Tabela 33.	Koszt leczenia u schyłku życia	48
Tabela 34.	Wyniki oceny klinicznej	50
Tabela 35.	Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów uwzględniające RSS	51
Tabela 36.	Współczynnik ICUR i cena progowa uwzględniające RSS	51
Tabela 37.	Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów nie uwzględniające RSS	51
Tabela 38.	Współczynnik ICUR i cena progowa nie uwzględniające RSS	52
Tabela 39.	Wyniki analizy PSA uwzględniające RSS	52
Tabela 40.	Wyniki analizy PSA nie uwzględniające RSS	54
Tabela 41.	Wyniki oceny klinicznej	56
Tabela 42.	Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów uwzględniające RSS	57
Tabela 43.	Współczynnik ICUR i cena progowa uwzględniające RSS	57

Tabela 44.	Wyniki analizy podstawowej w zakresie kosztów nie uwzględniające RSS.....	57
Tabela 45.	Współczynnik ICUR i cena progowa nie uwzględniające RSS	57
Tabela 46.	Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości	58
Tabela 47.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniające RSS	59
Tabela 48.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości nie uwzględniające RSS	60
Tabela 49.	Porównanie przeżycia pacjentów przedstawionego w publikacjach SEER z wyznaczonym przez krzywe dopasowane dla niniejszego modelu.....	64
Tabela 50.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	76
Tabela 51.	Strategia wyszukania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE.....	79
Tabela 52.	Strategia wyszukania użyteczności w bazie MEDLINE	80
Tabela 53.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	82
Tabela 54.	Parametry modelu wykorzystywane w analizie	82

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	17
Rysunek 2.	Wykres dopasowanych krzywych PFS w wariacie jednego modelu skorygowanego o parametry skali i kształtu.....	30
Rysunek 3.	Wykres dopasowanych krzywych PFS w wariacie dwóch niezależnych modeli dopasowanych do ewerolimusu i niwolumabu	32
Rysunek 4.	Wykres średniej z dopasowanych krzywych PFS do ewerolimusu i niwolumabu.....	33
Rysunek 5.	Wykres dopasowanej krzywej OS do danych z publikacji Motzer 2010	34
Rysunek 6.	Wykres dopasowanych krzywych OS do danych z badania CheckMate 025 [5].....	37
Rysunek 7.	Płaszczyzna opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus z uwzględnieniem RSS	53
Rysunek 8.	Krzywa opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus z uwzględnieniem RSS ..	53
Rysunek 9.	Płaszczyzna opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus bez uwzględnienia RSS.....	54
Rysunek 10.	Krzywa opłacalności dla porównania niwolumab vs ewerolimus ezz uwzględnienia RSS.....	55
Rysunek 11.	Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	80
Rysunek 12.	Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia...	81

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 50.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 3.2 Rozdział 3.3 Rozdział 3.5	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdział 4	
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Aneks A.1.1	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 4.1 Rozdział 4.2	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 4.2	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 4.2	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 2 - Tabela 33	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK	
§ 5.3		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 4.2.1
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 4.2.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia
	<ol style="list-style-type: none"> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)
	<ol style="list-style-type: none"> 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 2.13 Tabela 46
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 2.13 Tabela 46
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 4.3 Rozdział 6
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 11

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w określonej populacji docelowej dokonano przeszukania systematycznego w bazach:

- MEDLINE
- CEAR.

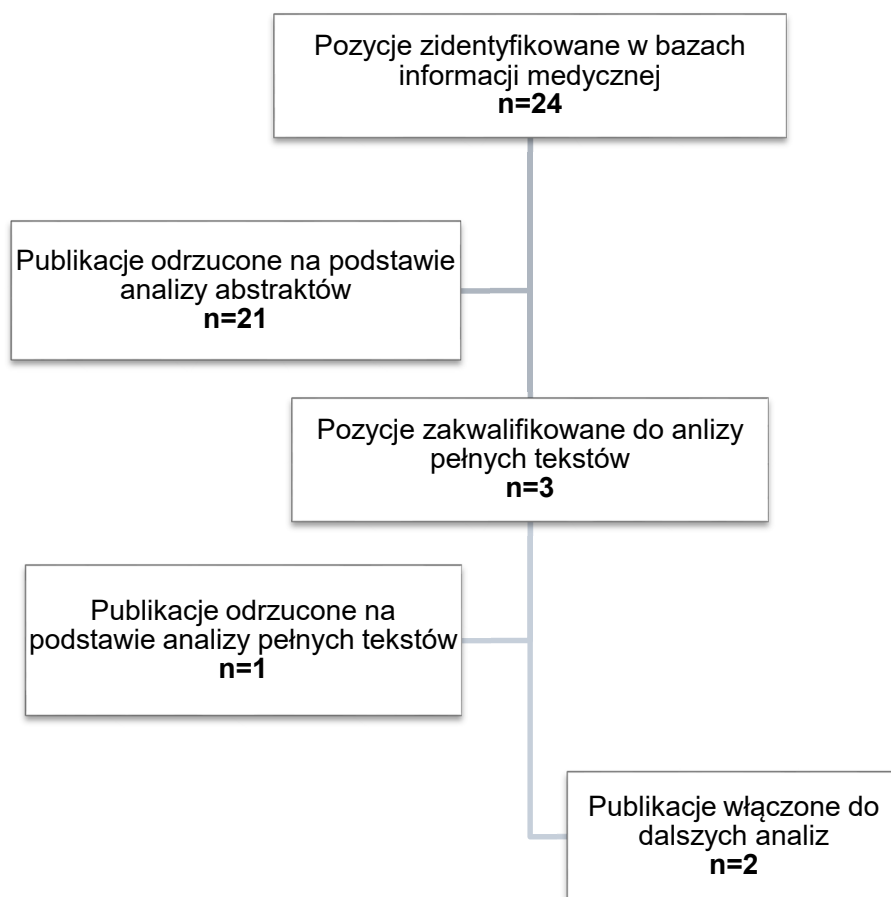
W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji zawierające analizy ekonomiczne dla rozpatrywanej interwencji.

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	159 067
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	977 716
#3	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti- PD-1" OR "anti- PD-1 monoclonal antibody" OR "ant- PD-1 antibody"	807
#4	Everolimus OR "SDZ RAD" OR "RAD, SDZ" OR "SDZ-RAD" OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin" OR "RAD 001" OR "001, RAD" OR RAD001 OR Afinitor OR "dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclohexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone"	4 590
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	24
Data przeszukania: 28 kwietnia 2016 r.		

W ramach systematycznego przeszukania odnalezione zostały 24 publikacje. Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 11.
Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne



A.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym wykonano systematyczne przeszukanie w bazie MEDLINE. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia. W tabeli poniżej przedstawiono zastosowaną strategię wyszukiwania.

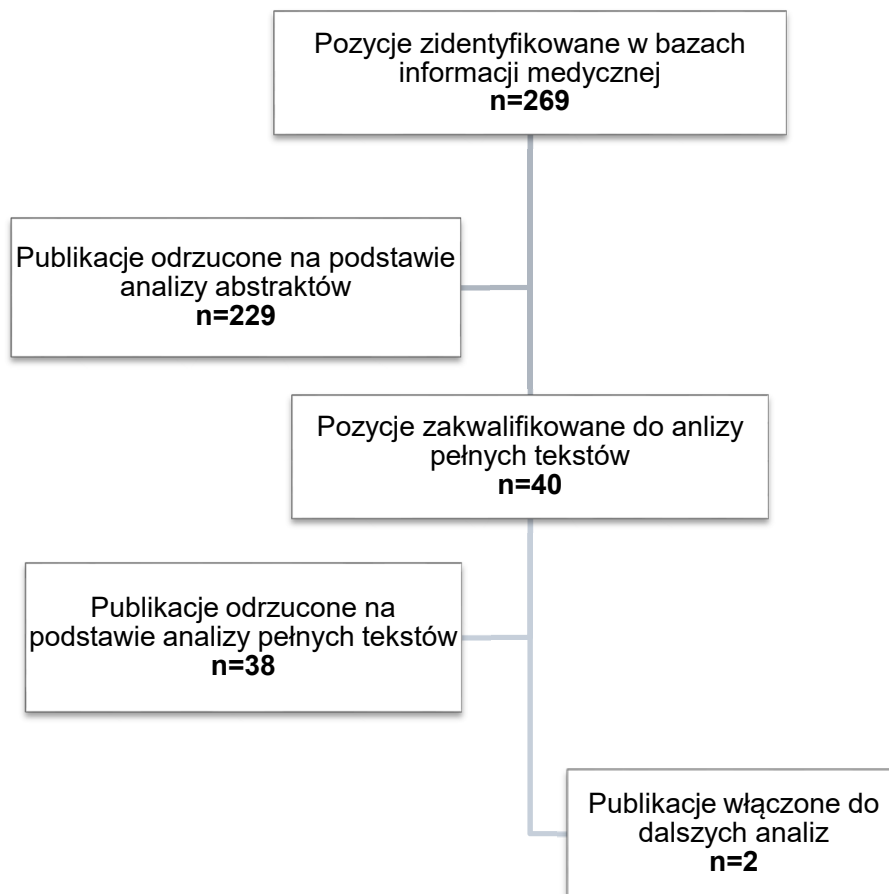
Tabela 52.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	(Tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (renal OR kidney OR nephroid) OR RCC OR "renal cell cancer" OR "renal cell cancers" OR "renal cell carcinoma" OR "renal cell carcinomas" OR "Nephroid Carcinoma" OR "Adenocarcinoma Of Kidney" OR "renal adenocarcinoma" OR "Renal Cell Adenocarcinoma" OR "Clear Cell Renal Cell Carcinoma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Renal cell carcinoma"[MeSH] OR hypernephroma OR "Grawitz tumor" OR "Grawitz disease" OR "Grawitz cancer" OR "kidney cell carcinoma" OR "renal cell neoplasm" OR "kidney neoplasms" OR "kidney neoplasm" OR ccRCC	157 675

L.p.	Zapytanie	Wynik
#2	"eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3 OR QALY OR QLY OR QoL	53 029
#3	#1 AND #2	269
Data przeszukania: 2 marca 2016 r.		

W ramach systematycznego przeszukania odnalezionych zostało 269 publikacji. Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 12.
Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia



A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Podczas przeszukania systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla niwolumabu, postanowiono więc poszerzyć przeszukiwanie uwzględniając też analizy ekonomiczne dla komparatora – ewerolimusu. Odnaleziono dwie publikacje opisujące modele ekonomiczne dla ewerolimusu porównywanego z BSC (Mihajlovic 2013 [36]), lub sorafenibem (Casciano 2011 [35]). Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Casciano 2011	Po niepowodzeniu terapią sunitynibem	Ewerolimus vs Sorafenib	Kohortowy model Markowa	Horyzont: 6 lat Cykl: 8 tygodni	USA, płatnik publiczny	QALY: 1,298, LY: 1,805	3%
Mihajlovic 2013	Po niepowodzeniu terapią sunitynibem lub sorafenibem	Ewerolimus + BSC vs. BSC	Model Markowa	Horyzont: 144 tygodnie Cykl: 8 tygodni	Serbia, płatnik publiczny	QALY: 0,5084, LY: 0,8113	1,5% efektywność, 3% koszty

A.3. Parametry modelu

Tabela 54.
Parametry modelu wykorzystywane w analizie

Parametr/Opis	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości
Wiek	62	-	-	-
Średnia masa ciała	Kobiety	71	-	-
	Mężczyźni	83,86	-	-

Parametr/Opis		Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości
Odsetek kobiet (%)		24,6	-	-	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (%)		5,35	-	-	-
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – punkt czasowy (miesiące)		3,68	-	-	-
OR dla prównania niwolumab vs ewerolimus dla odpowiedzi na leczenie		5,98	0,598	Lognormalny	-
Parametry krzywej OS z badania Motzer 2010 (rozkład lognormalny)	Kształt	2,638	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Skala	0,970	-	Wielowymiarowy normalny	-
Parametry krzywej OS 2-knots spline normal model dla ewerolimusu i niwolumabu	Gamma0	-	-	-	-2,147
	Gamma1	-	-	-	0,666
	Gamma2	-	-	-	0,095
	Gamma3	-	-	-	-0,197
	Współczynnik terapii	-	-	-	-0,249
	Węzeł początkowy	-	-	-	-1,624
	Węzeł wewnętrzny 1	-	-	-	1,879
	Węzeł wewnętrzny 2	-	-	-	2,640
	Węzeł końcowy	-	-	-	3,367
Parametry krzywej PFS 2-knot spline hazards model adjustment at gamma 1 and 2 dla ewerolimusu i niwolumabu	Gamma0	-1,03	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Gamma1	4,886	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Gamma2	3,883	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Gamma3	-0,305	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Gamma4 (Niwolumab)	0,758	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Gamma5 (Niwolumab)	0,040	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Współczynnik terapii	0,214	-	Wielowymiarowy normalny	-
	Węzeł początkowy	-2,723	-	Wielowymiarowy normalny	-

Parametr/Opis	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	
Węzeł wewnętrzny 1	0,645	-	Wielowymiarowy normalny	-	
Węzeł wewnętrzny 2	1,720	-	Wielowymiarowy normalny	-	
Węzeł końcowy	3,309	-	Wielowymiarowy normalny	-	
Parametry krzywej PFS 2-knot spline odds model dla niwolumabu	Gamma0	-	-	-0,711	
	Gamma1	-	-	6,174	
	Gamma2	-	-	0,514	
	Gamma3	-	-	-0,411	
	Węzeł początkowy	-	-	-2,723	
	Węzeł wewnętrzny 1	-	-	0,639	
	Węzeł wewnętrzny 2	-	-	1,686	
	Węzeł końcowy	-	-	3,309	
Parametry krzywej PFS 2-knot spline hazards model dla ewerolimusu	Gamma0	-	-	-1,116	
	Gamma1	-	-	4,694	
	Gamma2	-	-	0,366	
	Gamma3	-	-	-0,287	
	Węzeł początkowy	-	-	-2,723	
	Węzeł wewnętrzny 1	-	-	0,662	
	Węzeł wewnętrzny 2	-	-	1,743	
	Węzeł końcowy	-	-	3,168	
Koszt leków (zł) na cykl	Niwolumab RSS	26 751,56	-	-	
	Niwolumab bez RSS	32 479,95	-	-	
	Ewerolimus	15 836	-	11 157,22	
Koszty podania leku (zł)	Niwolumab	936	93,6	Gamma	-

Parametr/Opis	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości
Ewerolimus	0	0	Gamma	-
Koszt monitorowania terapii (zł) na cykl	137,13	13,71	Gamma	-
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – niwolumab (%)	Anemia	1,72	Beta	-
	Hipertryglicerdemia	0	Beta	-
Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi – ewerolimus (%)	Anemia	7,81	Beta	-
	Hipertryglicerdemia	5,04	Beta	-
Prawdopodobieństwo poniesienia kosztów działań niepożądanych	Anemia	1	Beta	-
	Hipertryglicerdemia	1	Beta	-
Koszt działań niepożądanych na cykl (zł)	Anemia	620,88	Gamma	-
	Hipertryglicerdemia	0	Gamma	-
Użyteczności stanów zdrowia	Całkowita/częściowa odpowiedź	0,921	Beta	0,758 / 0,764
	Stabilna choroba	0,878	Beta	0,758 / 0,764
	Progresja choroby	0,851	Beta	0,683 / 0,731
Spadek użyteczności stanów zdrowia z powodu działań niepożądanych	Anemia	-0,081	Beta	-
	Hipertryglicerdemia	0	Beta	-
Liczba zdarzeń po progresji na cykl	Monitorowanie	1	Gamma	-
	Hospitalizacja	1	Gamma	-
	Przetoczenie koncentratu / krwinek czerwonych wraz ze związaną hospitalizacją	1	Gamma	-
Koszty po progresji na cykl (zł)	Monitorowanie	137,13	Gamma	-
	Hospitalizacja	33,97	Gamma	-
	Przetoczenie koncentratu / krwinek czerwonych wraz ze związaną hospitalizacją	57,95	Gamma	-

Parametr/Opis	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości
Prawdopodobieństwo poniesienia kosztu chyłku życia	1	0,1	Gamma	-
Koszty opieki paliatywnej (u schyłku życia) na cykl (zł)	3 314,19	331,42	Gamma	-
Horyzont czasowy (lata)	25	-	-	-
Stopa dyskonta (%)	Koszty	5	-	5 / 0 / 5
	Efekty zdrowotne	3,5	-	5 / 0 / 0